

**Protektion des Rückenmarks bei temporärer Okklusion der
thorakoabdominellen Aorta im chronischen
Großtierversuch**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Sindy Rinke
geboren am 28. März 1980 in Jena

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. T. Wahlers
2. Prof. Dr. med. K. Hekmat
3. Prof. Dr. med. U. Settmacher

Tag der Promotion: 01.12.2009

Abkürzungsverzeichnis

ATP	Adenosintriphosphat
Charr.	Charriere
COPD	chronisch obstruktive pulmonale Erkrankung
CT	Computertomografie
FiO ₂	Sauerstoffanteil/-konzentration
G	Gauge
Hb	Hämoglobin
Hkt	Hämatokrit
HT	Hypothermie
ICP	intrakranieller Druck
i.v.	intravenös
MAD	mittlerer arterieller Druck
Med	Median
MEP	motorisch evozierte Potentiale
MRT	Magnetresonanztomografie
MW	Mittelwert
NT	Normothermie
OP	Operation
P	Messpunkt
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
poT	postoperativer Tag
RM	Rückenmark
SSEP	somatosensorisch evozierte Potentiale
Stabw	Standardabweichung
T	Temperatur
TAA	thorakoabdominelle Aneurysmen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....Fehler! Textmarke nicht definiert.

Inhaltsverzeichnis..... 4

1 Zusammenfassung der Arbeit 7

2 Einleitung 9

2.1 Ausbildung von Aneurysmen..... 9

2.2 Einteilung thorakoabdominaler Aneurysmen und Dissektionen..... 10

2.2.1 Aneurysmen 10

2.2.2 Aortendissektionen..... 11

2.3 Diagnostik und Therapie von Aneurysmen der Aorta 12

2.3.1 Symptomatik 12

2.3.2 Diagnostik 13

2.3.3 Therapierichtlinien 13

2.4 Perioperative Komplikationen..... 14

2.4.1 Hämodynamische Effekte einer temporären Okklusion der Aorta 14

2.4.2 Intraoperative Komplikationen 16

2.4.3 Postoperative Komplikationen 16

2.5 Das Rückenmark 17

2.5.1 Aufbau des Rückenmarks..... 17

2.5.2 Gefäßversorgung des Rückenmarks..... 18

2.6 Perioperative Techniken zur Protektion des Rückenmarks..... 21

2.6.1 Präoperativ 21

2.6.1.1 Detektieren kritischer Segmentalarterien 21

2.6.2 Intraoperativ 21

2.6.2.1 Hypothermie..... 21

2.6.2.1.1 Systemische Hypothermie und Kreislaufstillstand..... 22

2.6.2.1.2 Lokale Hypothermie..... 22

2.6.2.2 Bypässe..... 23

2.6.2.3 Messen von evozierten Potentialen 24

2.6.2.3.1 Motorisch evozierte Potentiale 24

2.6.2.3.2 Somatosensorisch evozierte Potentiale 25

2.6.2.4 Detektieren und Reimplantation von kritischen Segmentalarterien..... 25

2.6.2.4.1 Messung von evozierten Potentialen 25

2.6.2.4.2	Dopplersonographie	26
2.6.2.5	Druckkontrollen	26
2.6.2.6	Applikation von Pharmaka.....	27
2.6.2.7	Selektive segmentale Perfusion.....	28
2.7	Verzögert auftretende Paraplegie	28
3	Ziele der Arbeit.....	30
3.1	Vorüberlegungen	30
3.2	Experimentaufbau	31
4	Methodik	32
4.1	Experiment 1	32
4.1.1	Protokoll	32
4.1.2	Haltung der Tiere	34
4.1.3	Präoperatives Procedere	34
4.1.4	Intraoperatives Procedere	36
4.1.5	Postoperatives Procedere.....	39
4.2	Experiment 2	40
4.2.1	Protokoll	41
4.2.2	Experimentelles Procedere	42
4.3	Programme und Statistik	43
5	Ergebnisse	45
5.1	Experiment 1	45
5.1.1	Mortalität.....	45
5.1.2	Vergleichbarkeit der Gruppen.....	45
5.1.3	Motorisch evozierte Potentiale.....	47
5.1.4	Intrakranieller Druck	49
5.1.5	Metabolische Werte.....	49
5.1.6	Postoperative neurologische Funktion	55
5.2	Experiment 2	56
5.2.1	Mortalität.....	56
5.2.2	Vergleichbarkeit der Gruppen.....	56
5.2.3	Motorisch evozierte Potentiale.....	58
5.2.4	Metabolische Werte.....	60
5.2.5	Postoperative neurologische Funktion	67

6	Diskussion	71
7	Schlussfolgerungen.....	89
8	Literatur- und Quellenverzeichnis	92
9	Anhang	104
9.1	Intraoperative Datenerfassung.....	104
9.2	Lebenslauf	114
9.3	Danksagung	115
9.4	Ehrenwörtliche Erklärung	116

1 Zusammenfassung der Arbeit

Hintergrund: Neben viszeralen und renalen Schädigungen stellt die Paraplegie oder Paraparese eine der meistgefürchtesten Komplikationen nach Operationen von thorakoabdominellen Aortenaneurysmen dar. Ihre Inzidenz bei dieser Art der Operation beträgt zwischen 4 und 40%, wobei sie direkt postoperativ, aber auch verzögert mit bis zu mehreren Tagen nach dem Eingriff auftreten kann. Trotz multipler, tierexperimentell oder klinisch bestätigter, mittlerweile routinemässig angewandter Protektionstechniken, besteht großes Interesse, das Auftreten von neurologischen Funktionsstörungen weiterhin zu minimieren.

Die Unterbrechung der proximalen arteriellen Blutzufuhr während des prothetischen Ersatzes der pathologisch erweiterten Aorta ist ausschlaggebend und Ursache für ischämische Schädigungen des neurologischen Gewebes. Durch die diffizile Gefäßversorgung des Rückenmarkes mit großen individuellen Unterschieden sind standardisierte Verfahren von unberechenbarem Erfolg. Um das Risiko eines neurologischen Schadens zu minimieren, finden verschiedene Operationsstrategien mit unterschiedlichen protektiven Maßnahmen Anwendung. Zur Aufrechterhaltung des spinalen Blutflusses wird neben der prothetischen Reimplantation von Segmentalgefäßen auch die distale Perfusion der Aorta genutzt. Durch die Installation von moderater oder profunder Hypothermie soll die Toleranz des Gewebes gegenüber Ischämie erhöht werden. In einzelnen Zentren wird unter hypothermen Kreislaufstillstand operiert. Ferner soll die Ableitung von evozierten Potentialen ischämische Störungen des Rückenmarks frühzeitig aufzeigen, um eine rechtzeitige Intervention zu ermöglichen. Auch die Kontrolle von Blutdruck sowie Liquordruck stellen Hilfsmittel zur Beurteilung der spinalen Perfusion dar.

Ziele der Arbeit: Basierend auf tierexperimentellen Ergebnissen werden unter moderater systemischer Hypothermie, der Ableitung von motorisch evozierten Potentialen, permanenter Drainage von Liquor und anderer protektiver Maßnahmen die Segmentalarterien vor Installation der Blutleere legiert und somit auf deren Reimplantation verzichtet. Zudem wird auf eine adäquate spinale Blutversorgung durch distale Aortenperfusion, einen hochregulierten proximalen Blutdruck mit Verzicht auf pharmakologische Intervention geachtet. Bei einer perioperativ niedrigen Inzidenz der Paraplegie von rund 2% ist es Ziel, den Vorteil der präischämischen Ligatur von Segmentalgefäßen tierexperimentell zu bestätigen.

Methodik: Es wurden Operationen an 16 Schweinen vorgenommen. Hierbei wurde zunächst ein subletales Ischämieintervall durch eine temporäre Aortenokklusion herbeigeführt. Zusätzlich zu diesem Ischämieintervall erfolgte die Ligatur der essentiellen Lumbalarterien einerseits vor Setzen der Gefäßklemme und andererseits während der ischämischen Periode.

Die Kontrollgruppe gab lediglich Aussagen über die Auswirkungen einer Lumbalgefäßligatur ohne Aortenokklusion wieder.

Die subletale Ischämiezeit wurde in einem vorhergehenden Versuch ermittelt. Unter normothermen (NT) und hypothermen (HT) Bedingungen erfolgte die sequentielle Erhöhung der aortalen Ischämiezeit bis zum Auftreten von einer sicheren postoperativen Paraplegie. Dieser Versuch wurde bei insgesamt 30 Schweinen durchgeführt.

Ergebnisse: Im ersten Versuch ergab sich unter normothermen Bedingungen (NT) eine subletale Ischämiezeit von 20min, wohingegen sich das Rückenmark unter hypothermen Bedingungen von 50 min resistent gegenüber einem Ischämieintervall zeigte. Um postoperativ vollständige Paraplegie zu erhalten, musste unter NT die Ischämiezeit bis 30min und unter HT bis 70min verlängert werden. Interessant war, dass in der HT-Gruppe bei 60min Aortenokklusion alle Tiere eine verzögert auftretende Paraplegie zeigten.

Der Vergleich der MEP-Ableitungen und der postoperativen Funktion demonstrierte, dass das Ausklemmen während der Ischämiezeiten deutlich schlechtere Ergebnisse als das Ausklemmen der Lumbalgefäße in der präischämischen Periode aufwies. Der zweite Versuch ergab vergleichsweise schlechtere postoperative Ergebnisse hinsichtlich der präischämischen Ligatur von Segmentalgefäßen, basierend auf dem Vergleich von MEP-Ableitungen und vor allem der postoperativen motorischen Funktion. Die ausschliessliche Ligatur dieser Segmentalgefäße verursachte eine reversible spinale Störung.

Schlussfolgerung: Durch den Nachweis der subletalen Ischämiezeit des Rückenmarks wurden Grundlagen für die Durchführung des zweiten Versuchs erlangt. Der erstmals erbrachte direkte Vergleich von NT und HT zeigte die Relevanz einer intraoperativ leicht anwendbaren, gut kontrollierbaren und risikoarmen milden systemischen Hypothermie. Weiterhin bestätigte sich die Nutzung dieses Tiermodells für nachfolgende Experimente.

Durch gehäuft auftretende verspätete Paraplegie ergab der zweite Versuch einen Nachteil der präischämischen Ligatur von Segmentalgefäßen. Zusätzliche theoretische Hintergründe und die hervorragenden klinischen Ergebnisse bestätigten jedoch die Anwendung dieser Operationsmethode.

In dieser Versuchsreihe wurde die Bedeutung des Problems der verspäteten Paraplegie durch ihr unvorhersehbares Auftreten und ihre Auswirkung auf postoperative Ergebnisse bestätigt. Weitere Untersuchungen sind unerlässlich. Grundlagen für eine Modellentwicklung bieten die Resultate des ersten Versuchs.

2 Einleitung

Die Mortalität bei Operationen der thorakalen und abdominellen Aorta beträgt zwischen acht bis zehn Prozent, wird aber bei Berücksichtigung von elektiven Eingriffen auf die Hälfte reduziert (Ernst und Stanley 2001).

Die für den prothetischen Ersatz benötigte Blutleere des thorakoabdominellen Abschnitts der Aorta verursacht vor allem viszerale, kardiopulmonale und neurologische Störungen. Am meisten gefürchtet ist hierbei die ischämische Schädigung des Rückenmarks, welche in neurologischen Ausfallerscheinungen wie Paraplegie oder Paraparese resultieren kann. Diese Art der Schädigungen können trotz verschiedenster Schutzmaßnahmen bis zu 40% betragen. Durch neurologische Ausfälle wird die frühe und späte postoperative Mortalität deutlich erhöht (Juvonen et al. 2002b). Auch postoperative renale Insuffizienzen tragen zu einer Erhöhung der Mortalität bei (Ernst und Stanley 2001).

2.1 Ausbildung von Aneurysmen

80% aller Aortenaneurysmen befinden sich im Bereich der abdominellen Aorta, wobei sich der größte Teil infrarenal manifestiert. 15% der Aneurysmen befinden sich im thorakalen Bereich und nur ein Prozent manifestiert sich thorakoabdominell (Berchthold et al. 2001).

Die häufigste Ursache für die Entstehung von Aneurysmen der Bauchaorta ist die Arteriosklerose. Dem progredienten Myozytenschwund, verursacht durch den Verlust der proliferativen Kapazität der Mediamyozyten und der verminderten transintimalen Ernährung der Gefäßschichten, folgt der Kontraktilitätsverlust und die Gefäßwanddilatation. Dieser Vorgang setzt sich so lange fort, bis die Gefäßwand den intravasalen Druckverhältnissen nicht mehr standhalten kann (Riede und Schaefer 1993).

Das Laplace-Gesetz besagt, dass die Wandspannung eines Gefäßes in Abhängigkeit von dessen Radius zunimmt. Es folgt demnach eine kontinuierliche Ausweitung des Gefäßes mit einer erhöhten Rupturgefahr.

Weitere Faktoren, welche die Ausbildung eines Aneurysmas begünstigen, sind Entzündungsvorgänge in den Gefäßwänden.

Eine entzündliche Sonderform des abdominellen Aneurysmas ist das inflammatorische Aneurysma. Trotz typischer morphologischer Korrelate eines entzündlich veränderten, aneurysmatischen Gefäßes gelingt kein Erregernachweis. Die Ätiologie ist unklar. Ein Rückgang

der entzündlichen Vorgänge ist nach operativer Korrektur zu beobachten (Berchthold et al. 2001).

Dissezierende Aneurysmen sind eine Sonderform der Aneurysmen und entstehen durch intramurale Hämatombildung (Berchthold et al. 2001). Durch Einrisse eines Vasa vasorum kommt es zu Einblutungen in die Gefäßwand, welche in einem sekundären Intima-einriss resultieren. Blutströmungen verursachen die Aufspaltung der Wandschichten mit der Bildung eines falschen Gefäßlumens in orthograder oder retrograder Richtung. Da dieses Lumen meist größer ist als das eigentliche Gefäßlumen, kommt es zur aneurysmatischen Aussackung der äußeren Wandschichten. Die Dissektionen weiten sich auf abgehende Arterien aus oder können diese obliterieren.

Häufigste Ursachen für die Ausbildung dieser Art von Aneurysmen sind arteriosklerotische Veränderungen. Weiterhin resultieren die idiopathische Medianekrose und angeborene Stoffwechselstörungen, z.B. das Marfan-Syndrom, das Ehlers-Danlos-Syndrom Typ IV oder die Osteogenesis imperfecta in pathologischen Kollagen-Elastin-Synthesen (Riede und Schaefer 1993).

Die Gefahr eines Aneurysmas besteht in seiner erhöhten Ruptur-Neigung. Weiterhin können durch Blutströmungsänderungen und –verwirbelungen intravasale Thromben entstehen. Sie führen zur Lumeneinengung und folglich zu verminderter Durchblutung. Durch thrombotische oder embolische Verschlüsse kann es zu akuten Ischämien kommen (Berchthold et al. 2001).

Zu den Risikofaktoren für die Ausbildung von thorakoabdominellen Aneurysmen zählen vor allem die Hypertonie, die koronare Herzkrankheit und die chronische Niereninsuffizienz. Weiterhin gehen Erkrankungen der zerebralen, peripheren und viszerale Gefäße mit einem erhöhtem Risiko einher, ergänzt durch Rauchen, COPD und das Vorhandensein eines Diabetes mellitus (Edmunds 1997).

2.2 Einteilung thorakoabdominaler Aneurysmen und Dissektionen

2.2.1 Aneurysmen

Das Ergebnis thorakaler und abdominaler Operationen wird durch die Lokalisation und Ausprägung des Aneurysmas stark beeinflusst (Ernst und Stanley 2001).

Nach Crawford sind die thorakoabdominellen Aneurysmen in vier Gruppen eingeteilt. Durch diese Einteilung wird die Lokalisation und die Ausbreitung eines Aneurysmas definiert.

Diese Einteilung ist klinisch nützlich, da abhängig vom Klassifikationstyp auf operative Vorgehen und postoperative Komplikationen geschlossen werden kann.

Typ	Lokalisation
Crawford I	<ul style="list-style-type: none"> - Aorta thoracica - einschließlich Aorta deszendens - viszerale Arterien - renale Arterien nicht betroffen
Crawford II	<ul style="list-style-type: none"> - Aorta thoracica sowie Aorta abdominalis - einschließlich Aorta deszendens - viszerale und renale Arterien
Crawford III	<ul style="list-style-type: none"> - Aorta thoracica und abdominalis - viszerale und renalen Arterien
Crawford IV	<ul style="list-style-type: none"> - abdominelle Aorta - viszerale und renale Arterien

Tabelle 2.1: Einteilung von Aortenaneurysmen nach Crawford

2.2.2 Aortendissektionen

Aortendissektionen werden in zwei Klassifikationssysteme eingeordnet, nach DeBakey und Stanford. Diese Systeme beschreiben die Lokalisation der Dissektion, beschreiben mitunter aber nicht die Auswirkung.

Die Klassifikation nach *DeBakey* beinhaltet die Unterscheidung von drei Typen (Youngberg et al. 2000).

Typ	Lokalisation
Typ I	<ul style="list-style-type: none"> - Aorta ascendens - Fortsetzung bis in die Aorta abdominalis möglich
Typ II	- Aorta ascendens und den Arcus aortae.
Typ III	<ul style="list-style-type: none"> - unterhalb der linken Arteria subclavia - Fortsetzung bis in die Aorta abdominalis möglich

Tabelle 2.2: Einteilung Aortendissektion nach DeBakey

Das Klassifikationssystem nach *Stanford* unterteilt die Dissektionen in Typ A und Typ B (Youngerg et al. 2000).

Typ	Lokalisation
Typ A	- Aorta ascendens - Fortsetzung bis in die Aorta abdominalis möglich
Typ B	- distal des Abgangs der Arteria subclavia.

Tabelle 2.3: Einteilung Aortendissektion nach Stanford

2.3 Diagnostik und Therapie von Aneurysmen der Aorta

2.3.1 Symptomatik

Ungefähr 50% der Patienten mit thorakoabdominellen Aneurysmen weisen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Symptome auf (Edmunds 1997).

Dies impliziert, dass diese Aneurysmen lange symptomlos bleiben können. Besonders bei prolongiertem Verlauf und bei potenter Ruptur werden unterschiedlichste Beschwerden hervorgerufen. Die häufigsten Symptome sind Schmerzen im Thorax, Abdomen, den Flanken und im Rücken (Edmunds 1997). Diese entstehen durch Kompression, Verdrängung oder Arrosion von Organen, Nerven oder Gefäßen. Weiterhin können dadurch Ischämien verursacht werden. Thrombenbildung im aneurysmatischen Lumen schränken die Durchblutungskapazität ein. Kommt es möglicherweise zur Ablösung von thrombotischem Material, können akute ischämische Symptome der viszerale Organe und der peripheren Extremitäten auftreten.

Bei Kompressionen der Trachea oder eines Bronchus können Stridor und Dyspnoe leitende Symptome sein.

Arrosionen in benachbarte Organe gehen mit Einblutung einher. Betrifft dies oben genannte Strukturen, kommt es zu Hämoptysis oder Hämatemesis. Gastrointestinale Blutungen können ein Zeichen für den Einbruch in Anteile des Darmes sein.

Abhängig von der Lokalisation imponieren weitere Symptome. Periphere Aneurysmen verursachen eher ischämische Beschwerdebilder, bei zentral gelegenen ist die Wahrscheinlichkeit einer Ruptur größer (Berchthold et al. 2001, Edmunds 1997). Mitunter ist ein pulsierender Tumor palpabel, am häufigsten gelingt dies bei infrarenalen Aneurysmen. Bei Ruptur eines Aneurysmas treten Zeichen des hämorrhagischen Schocks auf.

Aortendissektionen treten mit folgenden Symptomen auf: Plötzlich auftretende, initial intensive Schmerzen in der Brust, welche in Genick, Abdomen, Rücken oder Beine ausstrahlen, Pulslosigkeit der Extremitäten, akute Ischämien der oberen und unteren Extremitäten, ileusartige Bilder, Sehstörungen, Nierenfunktionsstörungen, Schock, Bewusstlosigkeit (Parsi und Parsi 2001).

2.3.2 Diagnostik

Durch den häufig asymptomatischen Verlauf in frühen Stadien der Erkrankung ist die Entdeckung von Aneurysmen oft ein Zufallsbefund bei bildgebenden Verfahren aufgrund anderer Beschwerdebilder (Berchthold et al. 2001).

Durch Thorax-Röntgenaufnahmen kann es mitunter zum Verdacht auf Erweiterungen der thorakalen Aorta kommen (Edmunds 1997). Die Sonographie ist nur begrenzt einsetzbar. Sie findet vornehmlich für die Diagnostik von infrarenalen Aneurysmen Anwendung. Weiter proximal gelegene Aneurysmen sind durch Überlagerungen nicht einsehbar. Hier kommt die transoesophageale Echokardiographie zum Einsatz. CT und MRT sind Verfahren, die eine Einsicht der gesamten Aorta zulassen und so eine Aussage zur Weite und Ausbreitung des Aneurysmas zulassen. Mittlerweile kann durch MRT auch der Blutfluss innerhalb der Aufweitung eingeschätzt werden. Hiermit liegen Voraussetzungen vor, die risikobehaftete klassische Aortografie als Verfahren der Wahl abzulösen.

Letztere macht die Ausweitung des Aneurysmas, den Befall von Seitenästen und Stenosen sichtbar (Edmunds 1997).

2.3.3 Therapierichtlinien

Im Hinblick auf die Therapie, weisen thorakoabdominelle Aneurysmen Unterschiede zu lokal begrenzten Aneurysmen auf. Die perioperative Mortalität und Morbidität beträgt jeweils fünf bis zehn Prozent (Ernst und Stanley 2001), durch dieses erhöhte Operationsrisiko ist die Bereitschaft für diese Art der Therapie eingeschränkt. Dies resultiert in einer höheren Rupturrate innerhalb der Patientengruppe mit thorakoabdominellen Aneurysmen als bei solchen mit isolierten infrarenalen Aneurysmen. Ungefähr 25% der Patienten werden im Rahmen eines Notfalls oder als dringlich eingestuft operiert, wiederum die Hälfte davon wegen offener Rupturen (Ernst und Stanley 2001).

Abhängig vom Durchmesser des Aneurysmas, seiner Ausbreitung, seiner Ausdehnungsgeschwindigkeit und dem Ausmaß der Komorbidität wird zwischen einer operativen und einer medikamentösen Therapie entschieden. Ohne therapeutische Interventionen ist die Prognose schlecht. Crawford und DeNatale (1986) fanden in einer Gruppe von 94 Patienten eine Zwei-Jahres-Überlebensrate von 24%, die Hälfte der Todesfälle durch eine Ruptur verursacht. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate von Cambria et al. (1995) betrug 17%.

Der Durchmesser eines Aneurysmas nimmt ca. 0,2 cm bis 0,43 cm im Jahr zu (Edmunds 1997, Cambria et al. 1995). Bei Rauchern und bei Patienten mit einem Aneurysmadurchmesser von größer als 5 cm zum Zeitpunkt der Diagnose wurde eine signifikant höhere Rate der Größenzunahme gefunden.

Patienten, bei denen aufgrund von Alter, Größe des Aneurysmas und einer operativ bedingten verminderten Lebenserwartung konservativ therapiert wird, sollten engmaschig mit β -Blockern, Antihypertensiva und dem Rat zu vermindertem Nikotinkonsum behandelt werden (Ernst und Stanley 2001).

Während des prothetischen Ersatzes der aneurysmatisch veränderten Aorta muss in jedem Fall die Blutzufuhr proximal unterbunden werden (Ernst und Stanley 2001). Danach werden die proximalen und distalen Prothesenanteile mit der gesunden Aorta anastomosiert. Während der Operation werden unterschiedliche Interkostal- und Viszeralgefäße rekonstruiert. Diese und multiple andere Techniken, die zur Reduktion der hohen Risiken bei diesen Operationen beitragen, werden im Folgenden ausführlich diskutiert.

2.4 Perioperative Komplikationen

2.4.1 Hämodynamische Effekte einer temporären Okklusion der Aorta

Während der Operation des thorakoabdominellen Aneurysmas wird die Aorta distal der Arteria subclavia sinistra geklemmt. Daraus resultieren zwei klinisch relevante Probleme. Zum einen erfolgt eine massive Blutdruckerhöhung in den Gefäßen proximal der Klemme, mit einem Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks, des zentralen Venendrucks, des mittleren Pulmonalarteriendrucks und dem mittleren Druck in den Kapillargefäßen des oberen Körpers (Youngberg et al. 2000). Zum anderen verursacht die Minderperfusion aller distal der Klemme gelegenen Arterien eine Ischämie der Viszeralorgane sowie der unteren Extremität und des Rückenmarks.

Der erhöhte Blutdruck im proximalen Kreislauf geht mit einer enormen Linksherzbelastung und -dysfunktion einher. Das Herzminutenvolumen sinkt und es erfolgt ein Anstieg des enddiastolischen Druckes (Youngberg et al. 2000).

Die Okklusion der Aorta führt infolge des erhöhten proximalen Druckes zu einem Anstieg des Hirnwasserdruckes. Verbunden mit einem geringen distalen Blutdruck sinkt der spinale Perfusionsdruck auf kritische Werte ab (Ryan et al. 1993).

Methoden zur Senkung des proximalen Blutdruckes wurden vielfach experimentell untersucht und verglichen. Die Applikation von Nitroprussidnatrium und die Methode der Exsanguinierung reduzierten gleichermaßen den Druck im proximalen Kreislauf. Nitroprussidnatrium verursacht durch seinen vasalen Wirkmechanismus auch eine Reduktion des distalen Blutdrucks und einen Anstieg des Liquordrucks. Kombiniert bedeutet dies eine schlechtere Perfusion spinaler Anteile und negative postoperative Ergebnisse (Maughan et al. 1992). Die Reduktion des intravasalen Blutvolumens wirkt sich hingegen positiv auf postoperative Ergebnisse aus. Sie geht mit einem verminderten Liquordruck und einer verbesserten spinalen Compliance einher und verbessert somit die spinale Perfusion (Maughan et al. 1992). Protektiv wirkt auch die Anwendung von Steroiden und einer Hirnwasserdrainage (Woloszyn et al. 1992). Im klinischen Alltag wird die Reduktion des proximalen Blutvolumens durch die Anwendung von passiven und aktiven Shunts realisiert.

Weitere operative Mechanismen mindern die Versorgung des Rückenmarks. So verursacht eine nicht selten benötigte Okklusion der Aorta zwischen der linken Arteria carotis und der linken Arteria subclavia ein Steal-Phänomen bei dem es zur Umverteilung von Blut zervikaler Anteile kommt, mit resultierender verminderter Perfusion vorderer spinaler Regionen (Ergin et al. 1991). Gleiche Resultate birgt die vaskuläre Resistenzminderung durch Klemmen oder intraoperatives Eröffnen der proximalen Aorta, welches ein sogenanntes „*backbleeding*“ aus den Segmentalarterien verursacht. Die größere Resistenz der spinalen Arterien verursacht eine Umkehr des Blutflusses zugunsten aortaler Abschnitte mit folgendem Absinken des spinalen Perfusionsdruckes.

Auch die Wiederherstellung des Blutkreislaufes nach erfolgreicher Sanierung der Aorta traumatisiert das Rückenmark. Das Auftreten einer Hyperämie von zuvor ischämischen spinalen Regionen nach Klemmenentfernung wurde experimentell gesichert. Es konnte auch eine Korrelation zwischen dem Grad der Hyperämie und postoperativer neurologischer Komplikationen bestätigt werden (Svensson et al. 1992).

2.4.2 Intraoperative Komplikationen

Studien haben gezeigt, dass während der Okklusion der Aorta descendens eine Minderperfusion von Nieren, Leber und den Magen-Darm-Trakt vorliegt. Auch nach Klemmenentfernung kann dieser Zustand anhalten. Es wird angenommen, dass die Blutversorgung dieser Organe mit dem mittleren distalen Blutdruck korreliert (Youngberg et al. 2000). Deshalb ist eine selektive Perfusion während organschädigender hypotensiver Episoden von Viszeralarterien von Vorteil (Ernst und Stanley 2001).

Besonderes gefährdet ist das Nervengewebe aufgrund seiner geringen ischämischen Toleranz und seiner sehr variablen und störungsempfindlichen Blutversorgung. Die Folgen intraoperativer ischämischer Schädigung des Rückenmarks sind die meistgefürchtetsten Komplikationen bei Operationen der Aorta (Youngberg et al. 2000). Deshalb wurden in den letzten Jahren verschiedenste Verfahren untersucht, um das Auftreten von neurologischen Schädigungen zu reduzieren. Leider kann das Auftreten solcher Komplikationen trotz guter neuroprotektiver Ansätze nicht völlig ausgeschlossen werden. Im weiteren Text werden diese Verfahren hinsichtlich Anwendung im klinischen Alltag, Handhabung und Erfolg ausführlich beschrieben.

2.4.3 Postoperative Komplikationen

Laut Cambria beträgt die Gesamtmortalität bei Operationen von thorakoabdominellen Aortenaneurysmen acht Prozent (Ernst und Stanley 2001), davon 32% bei Typ I Operationen, 21% und 28% bei Typ II und III und 19% bei Typ IV.

Das Risiko der perioperativen Mortalität erhöht sich, wenn es postoperativ zu renalen Insuffizienzen kommt (Ernst und Stanley 2001). Das Auftreten von Nierenfunktionsstörungen ist abhängig von der Dauer der renalen Ischämie und der Möglichkeit der Nierenarterienrekonstruktion. Präoperativ erhöhte Serum-Kreatininwerte und eine prolongierte Aortenokklusion erhöhen das Risiko einer postoperativen Niereninsuffizienz um ein Vielfaches (Ernst und Stanley 2001).

Neurologische Komplikationen auf Grund ischämischer Schädigung des Rückenmarks gelten als die meistgefürchtetsten und verheerendsten Komplikationen bei Operationen von thorakoabdominellen Aneurysmen. Sie manifestieren sich in Form von Paraplegien und Paraparesen als Folge intraoperativer Ischämie und traten bei 7,2% Patienten in der Gruppe Cambrias auf (Ernst und Stanley 2001). Sie stellen eine immense Belastung für den Patienten dar

und werden mit einem erhöhten Risiko für frühe und späte postoperative Mortalität in Zusammenhang gebracht (Juvonen et al. 2002b).

Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten neurologischer Pathologien und der Dauer der Okklusion der Aorta, Aneurymengröße und –ausweitung, Dringlichkeit der Operationen und dem Vorhandensein von Dissektionen (Ernst und Stanley 2001).

Späte postoperative neurologische Ausfälle resultieren offensichtlich aus hypotensiven Episoden. Sie können bis zu Wochen nach einer chirurgischen Korrektur eines Aneurysmas auftreten.

25% bis 45% der Patienten nach thorakoabdomineller Aneurysmenresektion entwickeln eine respiratorische Insuffizienz. Sie ist damit die am häufigsten auftretende Komplikation. Prädiktoren für das Auftreten von respiratorischen Komplikationen sind Zigarettenkonsum, COPD, besonders in Verbindung mit signifikanter Reduktion der expiratorischen Sekundenkapazität und kardiale, renale oder Blutungskomplikationen (Ernst und Stanley 2001). Weiterhin trägt die Paralyse des linken Zwerchfellanteils durch seine radiäre Teilung zum Hiatus aorticus zur Ausbildung einer postoperativen respiratorischen Insuffizienz signifikant bei (Ernst und Stanley 2001).

2.5 Das Rückenmark

2.5.1 Aufbau des Rückenmarks

Das Rückenmark stellt die Verbindung zwischen dem Großhirn und den multiplen peripheren sensorischen und motorischen Nerven dar. Es bildet eine zylindrische Säule, welche etwa 50 cm lang ist und 1,0 cm bis 1,5 cm im Durchmesser misst. Das Rückenmark ist von Dura mater, Arachnoidea und Pia mater umgeben. Diese stehen in Zusammenhang mit den Häuten des Großhirns.

Der Querschnitt zeigt die charakteristische Unterteilung von zentral gelegener grauer Substanz und der umgebenden weißen Substanz. Die letztere wird durch aufsteigende und absteigende Tractus spinales und intraspinales geformt.

Die ventrale Wurzel enthält efferente somatische und efferente viscerale Fasern. Sie entspringt in motorischen Kernen entlang des ventrolateralen Sulcus. Gleichmaßen entspringt die dorsale Wurzel aus dem dorsolateralen Sulcus. Sie enthält afferente somatische und viscerale Fasern von Zellen des dorsalen Wurzelganglions. Der Querschnitt zeigt in unterschiedlichen Segmenten eine unterschiedlich Form von grauer und weißer Substanz sowie deren Relation zueinander.

Bei mechanischer, toxischer oder ischämischer Schädigung des Rückenmarkes sind die somatischen Folgen abhängig von der segmentalen Höhe der Läsion. Bei Beschädigung der ventralen oder dorsalen Wurzel kommt es entweder zu motorischen oder sensorischen Störungen im Bereich des betroffenen Segmentes. Folglich kommt es zu motorischen und sensorischen Ausfallerscheinungen, wenn ein Spinalnerv beschädigt ist.

Symptome bei Läsion des sensorischen Anteils beinhalten radikuläre Schmerzen, Parästhesien, Hyperästhesien oder Hyp- bzw. Anästhesie. Sind motorische Anteile zerstört resultiert dies in Paraparese oder Paralyse, mit atrophierten Muskeln und einem veränderten Muskeltonus. Sensorische und motorische Störungen führen zu einer veränderten Reflexantwort (Heimer 1983).

2.5.2 Gefäßversorgung des Rückenmarks

Die Gefäßversorgung des Rückenmarks ist ein wesentlicher Aspekt hinsichtlich Operationen der thorakalen und abdominellen Aorta.

Beim Menschen besitzt sie eine hohe Variabilität, durch das Vorhandensein von Atherosklerose und/oder Dissektion wird diese noch erhöht (Juvonen et al. 2002b).

Ein extrinsisches und ein intrinsisches Gefäßsystem gewährleistet die Blutversorgung des Rückenmarks. Ersteres versorgt das Zervikal- und obere Thorakalmark durch Zweige der Vertebralarterien. Mittlere thorakale und thorakolumbale Regionen des Rückenmarks werden durch Interkostal- und Lumbalarterien versorgt. Laterale sakrale Arterien führen dem Konus Blut zu.

Die radikulären Arterien entspringen aus den anterioren und posterioren Anteilen der Interkostal- und Lumbalarterien und dringen, den Spinalwurzeln folgend durch die Foramina intervertebralia in den Spinalkanal ein. Nicht all diese Arterien tragen zur Blutversorgung des Rückenmarks bei. Sie penetrieren meistens nur bis zum rückenmarksumgebenden Blutsystem (Lazorthes et al. 1971) und versorgen vorwiegend die Spinalnervenwurzeln und die Leptomeningen (Nelson et al. 1993). Überwiegend aus den linken posterioren radikulären Arterien entspringen die medullären Arterien, welche in das intrinsische Gefäßsystem münden.

Lazorthes legt aufgrund seiner Ergebnisse durch postmortale Injektionsstudien dar, dass das Rückenmark durch drei große, funktionell von einander unabhängige, Blutsysteme versorgt wird. Seine Ergebnisse korrelieren mit klinischen und anatomischen Kenntnissen zur vaskulären Insuffizienz des Rückenmarkes (Lazorthes et al. 1971, Nelson et al. 1993).

- Die oberen zervikothorakalen Anteile werden durch verschiedene Quellen versorgt. Die obersten drei bis vier zervikalen Segmente werden durch intrakranielle vertebrale Arterien, fortgesetzt in die Arteria spinalis anterior, versorgt. Die mittleren zervikalen Segmente werden durch Zweige der ascendierenden vertebrealen Arterie und die unteren zervikalen und oberen thorakalen Anteile werden durch Zweige des Truncus costocervicales gespeist.
- Die mittleren thorakalen Anteile (etwa T4-T8) werden durch eine einzelne thorakale radikuläre Arterie versorgt, welche den Wirbelkörper in Höhe des siebten Wirbelkörpers penetriert. Diese Segmente sind somit wenig kollateralisiert und entsprechend gegenüber vaskulären Insuffizienzen anfällig.
- Die untere thorakolumbale Region, welche die letzten drei bis vier thorakalen und die lumbalen Segmente beinhaltet, wird gelegentlich durch eine einzige radikuläre Arterie versorgt, die Arterie von Adamkiewicz.

Die Arterie von Adamkiewicz, oder Arteria radicularis magna, entspringt meistens aus einer oder mehreren Zweigen von Interkostalarterien oder direkt aus der Aorta. Durch die alleinige Versorgung der untersten thorakalen und aller lumbalen Segmente, kommt ihr eine große Bedeutung bei (Juvonen et al. 2002b). Auch diese Arterie unterliegt einer großen Variabilität. In 26% der Fälle existieren 2 Arterien, in 70% befindet sie sich auf der linken Seite und in 10% der Fälle kann sie beidseitig entspringen.

Ihr Durchmesser beträgt 0.5 mm bis 1.3 mm. Man kann aber aufgrund ihres Kalibers nicht auf ihre Versorgungskapazität schließen. Eine kleinlumige A. radicularis magna kann von einem starken Interkostal- oder Lumbalgefäß entspringen und vice versa (Koshino et al. 1999).

Ihre Eintrittsstelle in den Wirbelkanal variiert sehr stark. Lazorthes et al. beobachten ihren Eintritt mit dem Spinalnerven Th 9 bis Th 12 in 75% ihrer Fälle. (Lazorthes et al. 1971).

Nachdem die Arterie von Adamkiewicz an der kostovertebralen Verbindung die Dura mater durchbrochen hat, zieht sie intradural mit einer Länge von 1.7 cm bis 8.1 cm über ein bis drei Zwischenwirbelscheiben nach kaudal, um dann mit der Arteria spinalis anterior im Sulcus medianus anterior in einem Winkel von 20° zu anastomisieren (Lu et al. 1996).

An dieser Anastomose besitzt die Arteria medialis anterior zusätzlich zur normalen zirkulären glatten Muskelschicht der Gefäße eine auffällige Schicht von longitudinalen intimalen Muskelfasern. Diese Schicht, welche 1/2 bis 1/5 der Tunica media beträgt, soll durch die spezifischen kontraktile Eigenschaften die intrinsischen und extrinsischen Blutkapazitäten regulieren (Parke et al. 1995). Der Blutzufluss aus der Arteria von Adamkiewicz kommt

überwiegend dem unteren Anteil der Arteria spinalis anterior zu. Der Widerstand des Blutflusses in die craniale Richtung ist 50 mal höher als in die kaudale Richtung (Youngberg et al. 2000).

Mittlerweile gibt es jedoch Anhalte dafür, dass eine Existenz der Arterie von Adamkiewicz per Definition anzuzweifeln ist. Griep et al. (1996) postulieren, basierend auf tierexperimentellen und klinischen Ergebnissen, dass an Stelle einer einzigen Arterie oder einer geringen Anzahl von kritischen Gefäßen, die Arteria spinalis anterior von mehreren variierenden Gefäßen gespeist wird. Auch Uezu et al. (2003) unterstützen durch ihre Arbeit diese Theorie. Auf diesen Sachverhalt wird zu einem späteren Zeitpunkt noch ausführlicher eingegangen.

Die Arteria spinalis anterior bildet mit den beiden Arteriae spinales posteriores das intrinsische Gefäßsystem.

Erstere wird rostral durch Zweige der intrakranialen Anteile der vertebrealen Arterien gebildet und entlang ihres Verlaufs im vorderen Sulcus des Rückenmarks durch sieben oder acht radikomedulläre Arterien gespeist (Nelson et al. 1993). Sie stellt 75-80% des gesamten Blutflusses des Rückenmarks bereit und versorgt die vorderen zwei Drittel des Rückenmarks. Ihr Durchmesser und ihre Kontinuität sind sehr variabel. In den mittleren thorakalen Segmenten verringert sich ihr Durchmesser, mitunter kann sie blind enden. Distal der Anastomose der Arterien von Adamkiewicz ist sie relativ weit. Ihr Durchmesser kann im Vergleich zu proximalen Anteilen drei mal so viel betragen (Lazorthes et al. 1971, Biglioli et al. 2000).

Die posterioren Spinalarterien entspringen entweder direkt oder indirekt aus den Vertebralarterien. Sie formieren zwei descendierende Arterien, die an der Rückseite des Rückenmarks parallel zueinander entlangziehen. Sie werden kontinuierlich entlang ihres Zuges durch die hinteren Anteile der radikulomedullären Arterien gespeist und versorgen die hinteren zwei Drittel des Rückenmarks. Sie bilden einen Teil des leptomeningealen perimedullären Netzwerkes, welches mit dem vorderen Anteil des Blutversorgungssystems anastomosiert. Diese Verbindungen sind am Conus medullaris am prominentesten, in Form einer Anastomosenschleife, des „*Anastomic loop*“ (Nelson et al. 1993).

Zusammenfassend hängt die segmentale Blutversorgung des Rückenmarks von ungefähr 6 anterioren und einer viel größeren Anzahl an posterioren radikulomedullären Arterien ab, die untereinander wenig anastomosierendes Potential aufweisen. Die oberen thorakalen und lumbalen Segmente sind besonders in Umständen verminderter Durchblutung anfällig. In solchen Fällen kann der Aufbau eines kollateralen Netzwerkes essentiell sein, welcher meist durch das extrinsische Blutsystem gewährleistet wird (Juvonen et al. 2002b).

Der venöse Abfluss des Rückenmarks folgt nicht den anatomischen Gegebenheiten der arteriellen Versorgung. Blut von der vorderen grauen und weißen Kommissur, den Vorderhörnern und der ventromedialen weißen Masse drainiert in die Vena spinalis medialis anterior. Über radikulomedulläre Venen wird das Blut in größere venöse Systeme eingeleitet. Eine ausgesprochen große Vene, die große Vena radicularis anterior zieht in Höhe der unteren thorakalen oder oberen lumbalen Segmente zur linken Seite (Nelson et al. 1993).

2.6 Perioperative Techniken zur Protektion des Rückenmarks

2.6.1 Präoperativ

2.6.1.1 Detektieren kritischer Segmentalarterien

Eine Ursache für das Auftreten von Paraplegien nach Operationen der thorakoabdominellen Aorta ist die unzulängliche Erhaltung der Blutversorgung des Rückenmarks, da die für die Blutversorgung des Rückenmarks essentiellen Arterien intraoperativ nicht ersichtlich sind. Das präoperative Identifizieren von kritischen Interkostal- und Lumbalgefäßen erlaubt eine bessere Operationsvorbereitung in Hinsicht auf den Erhalt der Integrität der Blutversorgung und der neurologischen Funktion. Die Angiographie der spinalen Gefäße erlaubt eine Identifikation der Arteria radicularis magna versorgenden Gefäße in über 60% der Patienten mit thorakoabdominellen Aneurysmen (Kieffer et al. 2002). Neben erhöhtem zeitkonsumierenden Faktor und finanziellem Aufwand ist das Risiko von Blutungen, Infektionen und Traumata ein Nachteil dieser Methode.

2.6.2 Intraoperativ

2.6.2.1 Hypothermie

Hypothermie findet bei Operationen von thorakoabdominellen Aneurysmen Anwendung. Sie wird zur Protektion von Organen und Organsystemen, vor allem aber zur Protektion von nervalen Strukturen angewandt. Die schützende Wirkung entsteht durch eine Verminderung des Stoffwechselmetabolismus und somit des Sauerstoffverbrauchs des Gewebes. Die Rate an Nervenschäden wird mit jedem Grad Celsius Temperatursenkung um ungefähr 5% reduziert,

(Michenfelder und Gilde 1992) sie kann aber nicht vollkommen aufgehoben werden (Garlee et al. 2000).

2.6.2.1.1 Systemische Hypothermie und Kreislaufstillstand

Systemische Hypothermie ist eine häufig angewandte Methode zur Protektion von Nervengewebe. Unterschiedlich tiefe Temperaturen können nach Anschluss des Organismus an die Herzlungenmaschine erzeugt werden.

Profunde Hypothermie ermöglicht eine gute Protektion des Rückenmarkes in extensiven Operationen der Aorta (Rokkas und Kouchoukos 1998). Der Anschluss an die Herzlungenmaschine ermöglicht eine Senkung der Körpertemperatur bis auf unter 20 °C und weist somit eine adäquate Protektion von neurologischen und viszerale Strukturen auf. Weiterhin beinhaltet dieses Verfahren die Vorteile eines blutleeren Operationsfeldes (Kouchoukos et al. 2001). Rokkas et al. (Rokkas et al. 1995) wies die protektive Wirkung von profunder Hypothermie im Tierversuch nach.

Andere Autoren beschreiben wiederum gute Ergebnisse unter hypothermen Kreislaufstillstand (Carrel et al. 2000). Die Effektivität dieser Methode außerhalb von Notfalloperationen ist jedoch umstritten (Safi et al. 1998). Griep et al. (1996) erzielten schon durch die Applikation von milder systemischer Hypothermie Erfolge hinsichtlich der Verringerung postoperativer neurologischer Komplikationen.

Neben subjektiven Beschwerden beinhalten die Risiken von systemischen Hypothermien unter anderem Herzrhythmusstörungen, myokardiale Ischämie, Koagulopathie und sinkende Immunabwehr mit erhöhtem postoperativem Infektionsrisiko sowie Wundheilungsstörungen (Juvonen et al. 2002b).

2.6.2.1.2 Lokale Hypothermie

Lokale Hypothermie kann auf unterschiedlichste Art und Weise appliziert werden: Perfusion der Interkostal- und Lumbalgefäße, Perfusion des Subdural- und Epiduralraumes, retrograde venöse Perfusion des Rückenmarks und externe Kühlung der Lumbalregion.

In vielen Tierversuchen wurde die alleinige Anwendung von epiduralen, subduralen und subarachnoiden Infusionen zur Temperatursenkung des Rückenmarks als neuroprotektiv bewiesen (Meylaerts et al. 2000b, Tabayashi und Motoyoshi 2001, Wisselink et al. 1994). Hierbei weist moderate lokale Hypothermie einen hinreichenden Schutz gegen Ischämieschäden auf, wohingegen bei tiefer Hypothermie die vermehrte Infusionsmenge zum Erreichen

niedrigeren Temperaturen einen sich negativ auswirkenden intrathekalen Druckanstieg zur Folge hat (Martelli et al. 2002).

Beim Vergleich von epi- und subduralem Kühlen resultiert letzteres zwar in tieferen Temperaturen, ersteres weist aber eine geringere intrathekale Druckerhöhung auf und ist somit das risikoärmere Procedere (Meylaerts et al. 2000b).

Auch klinisch findet die Applikation lokaler Hypothermie Anwendung, wird aber generell mit anderen protektiven Techniken kombiniert und trägt somit effektiv zur Vermeidung von neurologischen Komplikationen bei (Cambria et al. 2000). Bei der Verwendung von Infusionen zur lokalen Temperatursenkung des Rückenmarks ist eine thekale Drucküberwachung nötig, da ein Anstieg des intrathekalen Drucks das Rückenmark schädigen kann. Die simultane Anwendung von MEP und subduraler Infusion kann eine temperatur- oder druckbedingte Änderung der Potentialamplitude und der -latenz bewirken (Meylaerts et al. 1999a).

2.6.2.2 Bypässe

Die Installation eines Bypasses gewährleistet die Perfusion von Anteilen der thorako- und/oder abdominellen Aorta kaudal der distal gesetzten Klemme. Durch die antegrade Perfusion der Segmentalgefäße und Kollateralen wird die Blutversorgung des Rückenmarks aufrechterhalten. Zusätzlich wird durch die Verwendung von Bypässen das Blutvolumen im zentralen Kreislauf reduziert und somit eine Drucksenkung ohne Pharmakotherapie erreicht. Die Volumenreduktion hat auch positiven Einfluss auf die Herzfrequenz und den intrakraniellen Druck (Hellberg et al. 2000, Kaplan et al. 1995).

Einsetzen von Bypässen während Resektionen von Aortenaneurysmen ist eine vielfach angewandte und bewährte Methode, um postoperative Paraplegien zu reduzieren. Schließt das Aneurysma essentielle Gefäße ein, so kann durch sequentielles Klemmen die Versorgung gewährleistet werden. Weiterhin wirkt sich der Erhalt der viszeralen Perfusion positiv auf die Inzidenz von postoperativen, ischämiebedingten Störungen und die Mortalitätsrate aus. Häufig wird die distale Perfusion noch mit anderen protektiven Techniken, wie zum Beispiel der Liquordrainage, kombiniert (Schepens et al. 1999, Estrera et al. 2001b).

Ein distaler Perfusionsdruck von mindestens 60 mmHg sichert optimale spinale Perfusion und neurologische Funktionen (Laschinger et al. 1987). Diese Druckverhältnisse werden durch die Anwendung von einem aktiven, maschinengestützten Bypass erreicht.

2.6.2.3 Messen von evozierten Potentialen

Die Anwendung der Messung von evozierten Potentialen bei der Rekonstruktion von thorakoabdominellen Aneurysmen wurde vielfach klinisch und experimentell beschrieben. Sie basiert auf dem Nachweis von Potentialänderungen hinsichtlich Amplitude und Latenz, um hypoxiebedingte Störungen der neurologischen Funktionen zu detektieren. Die einzelnen Potentialmessungen wurden vielfach miteinander verglichen, jedoch machen die jeweiligen Vor- und Nachteile jeder Methode eine Präferenz schwierig.

2.6.2.3.1 Motorisch evozierte Potentiale

MEPs können durch die Stimulation des motorischen Kortex ausgelöst werden. Abgeleitet werden sie an Muskeln. MEPs detektieren ischämische Zustände des motorischen Leitungssystems. Sie geben daher keine Aussagen über die anderen funktionellen Anteile des Rückenmarks.

Wird das Rückenmark inadäquat durchblutet, so erfolgt eine MEP-Änderung, welche sich durch eine Amplitudenabnahme oder Latenzzunahme äußert. Eine Abnahme auf 25% des Basiswertes bedeutet eine drohende ischämische Schädigung des Rückenmarks. Mitunter können keine Potentiale mehr nachweisbar sein (Jacobs et al. 1999, Lips et al. 2002). Die Dauer von Reduktion oder Verlust der Potentiale lässt Schlussfolgerungen auf postoperative neurologische Ergebnisse zu. Je länger die MEP-Änderungen vorliegen, um so wahrscheinlicher sind postoperative neurologische Komplikationen (Lips et al. 2002). Im Fall ischämisch reduzierter MEPs sollten Maßnahmen zur verbesserten Rückenmarksdurchblutung ergriffen werden (Jacobs et al. 1999). Eine eventuell folgende Restitution der MEP wirkt sich prognostisch günstig auf die Erhaltung der neurologischen Funktionen aus (Jacobs et al. 1999, Lips et al. 2002). Auch der Vergleich von MEP mit den somatosensorisch evozierten Potentialen hat sich als positiv erwiesen. Unter ischämischen Bedingungen erfolgten Änderungen der motorisch evozierten Potentiale in Bezug auf hämodynamische Änderungen schneller und präziser. Weiterhin restituierten MEP bei adäquater Perfusion der spinalen Gefäße und korrelierten mit postoperativen neurologischen Ergebnissen. Bei sensomotorisch gemessenen Potentialen war dies nur bedingt der Fall (Meylaerts et al. 1999b)

Die Anwendung von MEP unterliegt Grenzen und ist nicht immer geeignet, um neurologische Komplikationen voraus zu sagen (Kakinohana et al. 2005). Viele allgemein angewandte Anästhetika, wie Propofol oder Benzodiazepine beeinflussen die Messung von MEP (Scheufler und Zentner 2002, Lyon et al. 2005). Durch Suppression der axonalen und synaptischen

Transmission können MEP-Messungen unter profunder Hypothermie keine verlässlichen Ergebnisse produzieren (Meylaerts et al. 1999).

2.6.2.3.2 Somatosensorisch evozierte Potentiale

SSEP werden in peripheren Nerven induziert und über dem sensorischen Kortex gemessen. Sie reflektieren Impulsweiterleitungen des hinteren und seitlichen spinalen Trakts.

Eine Amplitudenabnahme oder Latenzzunahme zeigen Ischämie dieser Reizleitungsbahnen auf. Ischämische Zustände resultieren aus dem Verschluss kritischer Gefäße, inadäquater Perfusion oder einem erhöhten intrathekalen Druck.

Die Messung von sensomotorisch evozierten Potentialen hat einige Nachteile. Da es nur Aussagen über das sensorische Reizleitungssystem zulässt, kann der Zustand der motorischen Bahnen nicht eingeschätzt werden. Diese unterliegen einer geringeren Toleranz gegenüber Ischämie und sind somit anfälliger gegenüber Störungen (Juvonen et al. 2002b). Postoperative neurologische Störungen können dadurch trotz adäquater Potentiale auftreten. Weiterhin weisen SSEP eine verzögerte Reaktion auf ischämische Bedingungen und eine hohe Rate an falsch-positiven Ergebnissen auf (Meylaerts et al. 1999b).

2.6.2.4 Detektieren und Reimplantation von kritischen Segmentalarterien

Wie zuvor bereits erwähnt, ist die Erhaltung der Blutversorgung des Rückenmarks unter anderem abhängig von der Reimplantation der essentiell versorgenden Blutgefäße. Ross et al. (1999) beschrieb eine Reduktion von ischämischen Rückenmarksschäden durch die Reimplantation von Segmentalgefäßen. Er erzielte gute Ergebnisse indem er alle Gefäße von T8 bis L2 reimplantierte. Auch andere Autoren betonen die Prägnanz dieser Technik (Griep et al. 1996, Cambria et al. 2000).

Genauer wird diese Methode jedoch durch die Identifikation der Gefäße, die tatsächlich zur Blutversorgung des Rückenmarks beitragen und deren Reimplantation. Dafür wurden verschiedene klinische und experimentelle Methoden angewandt.

2.6.2.4.1 Messung von evozierten Potentialen

Die Messung von evozierten Potentialen während Operationen der thorakoabdominellen Aorta kann dazu beitragen, essentielle Arterien für die Erhaltung der spinalen Blutversorgung zu detektieren. Durch Änderung der Potentiale wird eine drohende ischämische Schädigung des Rückenmarks aufgezeigt. Werden druckbedingte Durchblutungsstörungen wie zu niedriger

distaler Perfusionsdruck oder zu hoher intrathekaler Druck ausgeschlossen, liegt die Ursache der Potentialreduktion in einer inadäquaten Versorgung des Rückenmarks durch Segmentalarterien. Durch sequentielles Klemmen und folgender Potentialänderung können essentielle Segmentalarterien identifiziert und anschließend reimplantiert werden. Jede der zuvor beschriebenen Ableitungen ist in der Lage, die Suche nach wichtigen Segmentalarterien zu unterstützen und somit postoperative neurologische Funktionsstörungen zu minimieren. Welche Methode Präferenz erlangt ist abhängig vom Operateur (Meylaerts et al. 1999b, Galla et al. 1999, Shiiya et al. 1995).

2.6.2.4.2 Dopplersonographie

Shibata et al. (2001) identifizierten im Tierversuch thorakale Segmentalarterien mittels Dopplersonographie. Danach wurde die Aorta in Höhe von Th12 bis L1 geklemmt und die Strömungsgeschwindigkeitsänderungen der zuvor untersuchten Segmentalgefäße ermittelt. Wurde die Arterie mit der größten Flusserrhöhung während der Okklusion durch einen Shunt versorgt, so traten in dieser Gruppe postoperativ keine neurologischen Störungen auf. Die Gruppe beschreibt, dass dopplersonographische Untersuchungen des Blutflusses in den Segmentalarterien klinisch zur Senkung von postoperativ auftretenden neurologischen Ereignissen beitragen können.

2.6.2.5 Druckkontrollen

Der spinale Perfusionsdruck ist abhängig vom mittleren Druck in den spinalen Arterien und vom Hirnwasserdruck. Nach erfolgter Okklusion der Aorta kommt es durch Anstieg des proximalen Blutdrucks zu einem erhöhten intrathekalen Druck. Dieser Mechanismus, verbunden mit der verminderten distalen Perfusion, führt zu einem massiven Abfall des spinalen Perfusionsdrucks mit der Gefahr der ischämischen Schädigung des Rückenmarks (Coselli et al. 2000).

Der relative spinale Perfusionsdruck ergibt sich aus der Differenz von mittleren distalen arteriellen Druck und dem Liquordruck. Er ist ein wichtiger Parameter für die Prognose von postoperativen Paraplegien und sollte zur Prävention dieser mindestens 40 mmHg betragen (Wada et al. 2001).

Ein Anstieg des relativen spinalen Perfusionsdruckes kann durch eine Erhöhung des distalen Perfusionsdruck, z.B. durch distale Perfusion oder durch eine Erniedrigung des Hirnwasserdrucks erfolgen. Letzteres geschieht mittels Hirnwasserdrainage, welche experimentell und klinisch untersucht wurde und positive Ergebnisse aufweist (Bower et al.

1988, Cina et al. 2004). Drainieren von Liquor führt zur besseren Rückenmarkspfusion und Reduktion der Reperfusionshyperämie und somit zu einem verbesserten neurologischen Befund. Mittlerweile findet die Liquordrainage klinische Anwendung und wird erfolgreich mit anderen protektiven Methoden kombiniert um perioperative neurologische Komplikationen zu minimieren (Coselli et al. 2000, Fleck et al. 2006).

2.6.2.6 Applikation von Pharmaka

Im folgenden sind Pharmaka beschrieben, welche potentielle klinisch einsetzbare Hilfsmittel zur neurologischen Protektion bei Ischämie sind.

Glukokortikoide wirken durch einen Verhalt der Entzündungsreaktion aufgrund verminderter Ödembildung neuroprotektiv, unterstützt durch die Fähigkeit der Membranstabilisation und Abfangen freier Radikale (Breckwoldt et al. 1991). Histopathologische Untersuchungen bestätigten den neuroprotektiven Effekt von Steroiden (Kanellopoulos et al. 1997). Methylprednisolon ist das Mittel der Wahl und bewährte sich auch in der klinischen Anwendung (Kouchoukos et al. 2001).

Auch lokale und systemische Anästhetika wurden auf ihre neuroprotektive Potenz untersucht. Robertson et al. (1986) verglichen die Wirkung von Magnesium, lokalen Anästhetika, Opioidantagonisten und Barbituraten jeweils einzeln oder in Kombination mit Hypothermie. Die größten Erfolge wurden mit der Applikation von Thiopental unter hypothermen Bedingungen verzeichnet, was in aktuellen Studien bestätigt wurde (Tetik et al. 2002, Kazama et al. 2001). Reduktion der Metabolisationsrate, Prävention von Ödembildung, Bindung von freien Radikalen und die Relaxation von glatten Muskelzellen verleihen dieser Substanzgruppe neuroprotektive Eigenschaften. Die Kombination von Barbiturat und Hypothermie wies die wenigsten neurologischen Komplikationen auf. Offensichtlich unterstützen Anästhetika die neuroprotektive Wirkung der Hypothermie, da auch Naloxon oder Ketamin, unter normothermen Bedingungen nicht oder kaum wirksam, die Inzidenz der neurologischen Ausfälle signifikant senkte (Naslund et al. 1992).

2.6.2.7 Selektive segmentale Perfusion

Die Perfusion von Segmentalgefäßen während der Okklusion der Aorta hat sich im Tierversuch mit Schweinen als eine erfolgreiche Methode zur Reduktion von postoperativen neurologischen Ausfällen gezeigt. Tiere, in denen die Perfusion des Rückenmarks erhalten oder wieder hergestellt wurde, zeigten intraoperativ weniger Potentialänderungen und bessere postoperative neurologische Funktionen. Eine suffiziente Rückenmarksdurchblutung durch selektive Perfusion von essentiellen Arterien während des Verschlusses der Aorta wirkt protektiv gegen spinale Schädigungen (Meylaerts et al. 2000a). Die Perfusion wurde durch Katheter gesichert, die an ein extrakorporales Bypasssystem angeschlossen waren. Svensson et al. (1992) verzeichneten hingegen ein Erfolg durch die Infusion einer „*Spinoplegia*“, eine 4°C kalte, mit Lidocain (100mg/dL) versetzte isotonische Kochsalzlösung. Die intraoperative Traumatisierung des Rückenmarks konnte gemindert werden, ersichtlich durch erhaltene motorische Potentiale. Jedoch zeigte sich postoperativ im Hinblick auf eine Verminderung von neurologischen Defiziten ein nur geringer Effekt.

2.7 Verzögert auftretende Paraplegie

Das Auftreten von Paraplegien und Paraparesen nach Operationen der thorakoabdominellen Aorta ist ein bekanntes und sorgfältig untersuchtes Problem. Doch weiterhin treten Störungen der neurologischen Funktion auch postoperativ nach Episoden scheinbarer spinaler Integrität auf. Hierbei handelt es sich um verzögert auftretende Paraplegien (Azizzadeh et al. 2003). Sie manifestieren sich meistens innerhalb der ersten 48 Stunden nach der Operation (Cheung et al. 2002, Maniar et al. 2003), können sich aber auch erst Wochen nach dem Eingriff zeigen (Maniar et al. 2003).

Die vermehrte Anwendung von multiplen intraoperativen Protektionstechniken verhindert letale Schäden des Rückenmarks und hat das Auftreten von neurologischen Defiziten direkt nach der Operation vermindert. Trotzdem lassen sie das Rückenmark in einem Stadium erhöhter Vulnerabilität zurück (Maniar et al. 2003). Die Entwicklung ausgereifter intraoperativer Techniken zur Vermeidung intraoperativer Zeichen von Ischämie scheint der Grund für die wachsende Inzidenz der späten Paraplegien unter den Patienten mit postoperativen neurologischen Defiziten zu sein (Maniar et al. 2003). Durch adäquate neurologische Funktionen direkt nach der Operation kann von einer potenten Blutversorgung des Rückenmarks ausgegangen werden. Die Gründe für das Auftreten von späten Paraplegien liegen in der

postoperative Periode und sind durch Episoden von Hypotension, erhöhtem Hirnwasserdruck, Thrombosen, Embolien und besonders Hämatomen, die eine adäquate Versorgung des Rückenmarks behindern, gekennzeichnet. Die Art der erfolgreich angewandten Therapie in solchen Fällen lässt vermehrt auf Episoden von geminderten Perfusionsdrücken als Auslöser schliessen (Cheung et al. 2002). Auch wird von anderen Autoren (Kouchoukos und Rokkas 1999) die ischämisch-getriggerte Apoptose als Grund für verzögert auftretende Defizite angesehen. Dieser Mechanismus kann aber bei postoperativen Zeitspannen von Wochen ausgeschlossen werden (Maniar et al. 2003). Azizzidah et al. (2003) beschrieben einen niedrigen postoperativen mittleren arteriellen Druck (unter 60 mmHg) und Komplikationen mit der Drainage von Hirnwasser als postoperative Prädiktoren für späte Defizite. Sie schlagen deshalb eine effiziente Überwachung des Blutdrucks und des Hirnwasserdruckes durch Installation einer Drainage bis zum dritten postoperativen Tag vor. Das postoperative Procedere anderer Autoren basiert auf oben genannter Ätiologie und weist vergleichbare Erfolge auf (Maniar et al. 2003, Cheung et al. 2002, Jacobs et al. 2006). Die Gruppe um Griep rät weiterhin zu einer kontinuierlichen postoperativen Überwachung der neurologischen Funktion durch Ableitung von SSEP. Somit werden, gerade bei sedierten Patienten, frühzeitig Hinweise auf drohende verzögert auftretende Paraplegie erhalten (Griep et al. 1996, Galla et al. 1999).

3 Ziele der Arbeit

3.1 Vorüberlegungen

Basierend auf den Ergebnissen der tierexperimentellen Arbeit von Dapunt et al. (1994) etablierte Griep am Mount Sinai Hospital in New York City eine neuartige OP-Methode zur Behandlung von thorakoabdominellen Aortenaneurysmen. Das Protokoll beinhaltet die Ligatur von in den pathologisch erweiterten Teil der Aorta einbezogenen Segmentalgefäßen vor Aneurysmainzision. Der Gefäßverschluss erfolgte nur, wenn die sequentielle temporäre Okklusion dieser Gefäße innerhalb von acht bis zehn Minuten keine Amplitudenänderung der SSEP ergab. Weitere protektive Maßnahmen waren moderate Hypothermie (31° bis 33° C), distale Perfusion, die Applikation von Kortikosteroiden, der Erhalt eines hohen mittleren arteriellen Drucks, Liquordrainage sowie der Verzicht von Nitroprussidnatrium zur Blutdruckkontrolle. Im November 1993 eingeführt, zeigte sich bei über 100 Patienten ein signifikant besseres Ergebnis hinsichtlich stationärer Mortalität sowie postoperativer Paraplegie. Es wurde diskutiert, dass durch die Ligatur kritischer Segmentalgefäße vor Inzision des Aneurysmas, die Versorgung des Rückenmarks allmählich von Kollateralen übernommen wird. Die spinale Perfusion wird somit nicht nur von einer oder einer Gruppe von Segmentalgefäßen aufrechterhalten, sondern es erfolgt eine Adaption des spinalen Blutflusses. Die Existenz einer Arterie von Adamkiwicz ist somit fraglich. Weiterhin zu den guten Ergebnissen beitragend, wurde die Aufrechterhaltung eines adäquaten Blutflusses durch Verhindern von Einbluten aus den Segmentalgefäßen in das OP-Gebiet erachtet.

Tierexperimentell soll der direkte Vergleich der präischämischen Ligatur von essentiellen Lumbalgefäßen mit der Ligatur während der temporären Aortenokklusion erfolgen. Grundlegend ist die Kenntnis der spinalen Ischämiezeit unter normothermen Bedingungen, durch die ein neurologischer Schaden mit postoperativ vollständiger Restitution der Motorik erfolgt. Weiterhin soll der direkte Vorteil der unter klinischen Bedingungen angewandten moderaten Hypothermie gegenüber Normothermie herausgestellt werden.

Thesen:

1. Das Erzeugen einer milden Hypothermie ist eine effektive Methode, um während der Operation eine thorakoabdominellen Aortenaneurysmas eine Protektion des Rückenmarks zu erzielen.
2. Die präischämische Okklusion von Segmentalgefäßen führt zu einem verbesserten neurologischen Outcome.
3. Die Messung von motorisch evozierten Potentialen ist eine geeignete Methode, um Rückschlüsse auf die postoperative neurologische Restitution ziehen zu können.
4. Die Regulation des proximalen arteriellen Blutdrucks auf hohem Niveau sowie die Aufrechterhaltung einer spinalen Perfusion wirken hierbei unterstützend.

3.2 Experimentaufbau

Es erfolgte die Durchführung von zwei Versuchen. Im ersten Experiment werden jeweils drei Tiere unter normothermen und hypothermen Bedingungen einer progredienten temporären Aortenokklusion bis zum Auftreten von postoperativ irreversibler Paraplegie ausgesetzt. Die Evaluierung der motorischen Funktion erfolgt intraoperativ durch MEP und postoperativ durch einen unabhängigen Untersucher durch Vergabe von Punktzahlen im Sinne eines adaptierten *Tarlov-Score*.

Die unter normothermen Bedingungen festgestellte kritische Ischämiezeit wird für Experiment 2 übernommen. Zusätzlich zu dieser marginalen ischämischen Schädigung des Rückenmarks, erfolgt die Okklusion von, für die Integrität der spinalen Blutversorgung essentiellen Lumbalgefäßen L2 bis L5 jeweils vor und während der temporären Aortenokklusion. In der Kontrollgruppe werden ausschließlich die Lumbalgefäße legiert. Durch intraoperativ abgeleitete MEP und postoperativ vergebene *Tarlov-Scores* wird die Integrität des Rückenmarks eingeschätzt.

4 Methodik

4.1 Experiment 1

Bei 30 Yorkeshire Schweinen (Th.D. Morris, Inc., Reistertown, NY, USA) wurde in Abhängigkeit von ihrer Körpertemperatur die ischämische Toleranz des Rückenmarks untersucht. Die Tiere waren zwischen zwei und drei Monate alt und hatten ein Gewicht von 20kg bis 22kg. Unter normothermen (36,5 °C) und mild hypothermen (32,0 °C) Bedingungen wurde die Aorta deszendens exponiert und nachfolgend für bestimmte Intervalle okkludiert. Beide Gruppen erfuhren eine Ischämiezeit von 20, 25 und 30min. Aufgrund der Ergebnisse der normothermen Gruppe fuhr man nur in der Gruppe der hypothermen Tiere mit einer Klemmzeit von jeweils 40, 50, 60 und 70min fort.

Die intraoperative neurologische Evaluierung erfolgte durch das Messen von transkraniellen motorisch evozierten Potentialen und des intrakraniellen Drucks. Postoperativ wurde der neurologische Status gemäß eines adaptierten *Tarlov-Scores* (Tarlov und Klinger 1964) von einer Person erhoben, welcher gegenüber dem Protokolls geblindet war. Die neurologische Evaluierung erfolgte bis zum dritten postoperativen Tag.

Alle Tiere erfuhren eine Betreuung gemäß der Richtlinien der „*Principles of Laboratory Animal Care*“, formuliert von der *National Society for Medical Research* und der „*Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*“, welche vom *National Institute of Health* veröffentlicht wurde (NIH Publication No. 88-23, revised 1985). Die Protokolle für alle Experimente wurden vom *Mount Sinai Institutional Animal Care and Use Committee* bewilligt.

Aufgrund des Studienaufbaus wurde bei dieser Studie auf präoperative Randomisierung der Tiere verzichtet.

4.1.1 Protokoll

Die Tiere wurden in eine normotherme (NT) und mild hypotherme (HT) Gruppe unterteilt. In allen Tieren wurde die Aorta deszendens für ein bestimmtes Zeitintervall okkludiert. Das Startintervall wurde bei 20min festgesetzt und danach um jeweils fünf (HT- und NT-Gruppe) bzw. zehn Minuten (HT-Gruppe) erhöht, bis postoperativ irreversible neurologische Schädigungen auftraten. Für jede Gruppe und jedes Zeitintervall wurden drei Tiere untersucht.

Die Tiere der hypothermen Gruppe wurden durch externe Applikation von Kühlaggregaten auf eine rektale Temperatur von 32 °C gekühlt.

Die Funktion des Rückenmarkes wurde durch das Messen von transkraniell motorisch evozierten Potentialen evaluiert. Werte, die vor der Okklusion der Aorta deszendens registriert wurden, dienten als Grundwerte. Die Messungen erfolgten eine Minute nach Klemmensetzung und danach alle fünf Minuten und wurden auch nach der Eröffnung der Aorta alle fünf Minuten bis zu 180min nach Klemmenentfernung fortgesetzt. Ein frühzeitiger Messabbruch erfolgt im Falle eines Erholens der Potentiale von mindestens 25% des Grundwertes, was mit einer Restitution der neurologischen Funktion assoziiert wurde. Die ischämische Kondition des Rückenmarks wurde durch Potentialverlust der motorischen Messungen nach direkter Klemmenplatzierung bestätigt. Die neurologische Evaluierung wurde durch Kontrolle des ICP unterstützt.

Arterielle Blutgasanalysen wurden jeweils direkt vor Setzen und Entfernen der Gefäßklemme (Messpunkte Pgw und P0) und jeweils eine, zwei und drei Stunden nach dem ischämischen Ereignis (Messpunkte P1, P2, P3) vorgenommen. Sie gaben Ausschluss über pH-Wert, pCO₂, pO₂, Hämatokrit, Hämoglobin, O₂-Sättigung, Bikarbonat, Baseexcess sowie über Elektrolyte Natrium, Kalium, Kalzium, Chlorid, Glucose und des Laktats.

Der Blutdruck wurde während der Gefäßokklusion durch Entnahme von Blutvolumen aus dem rechten Vorhof reguliert. Während der Phase der Klemmenentfernung wurde dieses Volumen retransfundiert. Außer der Substitution von Volumen wurde auf pharmakologische kreislaufunterstützende Maßnahmen verzichtet.

Die Urinausscheidung wurde während des gesamten Procedere überwacht.

Die neurologische Evaluierung wurde täglich bis zum dritten postoperativen Tag um jeweils 10:00 Uhr durchgeführt.

Der neurologische Status des Schweines wird mit folgenden Noten bewertet:

- 0 spastische Paraplegie und keine Muskelbewegungen
- 1 Paraparese und minimale Muskelbewegungen
- 2 Paraparese und Muskelbewegungen der Extremitäten, aber ohne Fähigkeit zu stehen
- 3 Fähigkeit zu stehen, aber nicht zu laufen
- 4 Fähigkeit zu laufen

Am dritten postoperativen Tag wurde das Schwein eingeschläfert.

4.1.2 Haltung der Tiere

Jedes Tier wurde präoperativ für mindestens 24 Stunden in einem ungefähr 1,5 m² grossen Käfig gehalten. Die Temperatur betrug konstant 18 °C. Der Tag-/Nachtrhythmus betrug zwölf Stunden und begann jeweils um 7:00 Uhr.

Die morgendlich verabreichte Menge Spezialfutter (PMI NUTRITION INTERNATIONAL LLC, P.O. Box 19798, Brentwood, MO 63144) betrug 2-3% des Körpergewichtes. Die Flüssigkeitszufuhr wurde durch einen zur selbstlimitierenden Wasseraufnahme geeigneten Hahn gewährleistet. Kompletter Nahrungsentzug erfolgte 24 Stunden vor Operationsbeginn.

4.1.3 Präoperatives Procedere

Die Tiere wurden mit intramuskulär applizierten Ketamin (15mg/kg) und Atropin i.v. (0.03mg/kg) prämediziert. Die Anästhesie wurde mit intravenösem Thiopentobarbital (20mg/kg) weitergeführt. Pancuronium i.v. (0,1mg/kg) vereinfachte die intratracheale Intubation (Rusch, Inc., 2450 Meadowbrook Parkway, Duluth, GA 30096, US, 6-7 mm Durchmesser). Im Verlauf des Experimentes wurden keine weiteren Dosen eines Muskelrelaxans verabreicht, um eine Beeinflussung bei Ableitung der MEP zu vermeiden.

Das Legen einer venösen Flexüle (BD Medical Systems Inc., Sandy, Utah 84070, USA) in ein Gefäß des Ohres diente zur kontrollierten Volumensubstitution mit isotoner NaCl-Lösung (Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, IL 60015, USA) und zur intravenösen Pharmakaapplikation.

Nachfolgend wurde das Tier in rechter Seitenlage auf dem OP-Tisch platziert und an die Beatungsmaschine (Ohio Medical Products, A Devision of AIRCO, Inc., Madison, Wisconsin 53707, USA) angeschlossen. Beatmet mit einem FiO₂ von 0,5 (T.W. Smith Corp., 885 Meeker Ave., Brooklyn, NY 11222, USA) und 1-2% Isofluran wurde die Anästhesie adäquat fortgesetzt. Daraufgehend wurde die inhalative Sedierung wegen pharmakologischer Interventionen beendet und durch die perfusorkontrollierte (Travenol Laboratories, Inc., Deerfield, IL 60015, USA) intravenöse Infusion von Ketamin (15mg/kg/h) und Sufentanyl (5µg/kg/h) weitergeführt. Wie schon zuvor beschrieben, hat diese Form der Narkose keinen Einfluß auf die Ableitung von MEP (Meylaerts et al. 2000a). Die Atemfrequenz und das Inhalationsvolumen wurden während des gesamten Experimentes an einen venösen pCO₂ von 35-40mmHg angepasst. Endexpiratorisches CO₂ und inspiratorisches sowie expiratorisches Isofluran wurden kontinuierlich aufgezeichnet

(PPG Biomedical Systems, Model 2010-200 R, Lenexa, KS, USA). Der arterielle PO₂ wurde stets größer als 100mmHg gehalten.

Für den gesamten Versuch erfolgte eine elektrokardiografische Überwachung der Tiere (8824 B Interconnection Tray, Hewlett-Packard-Company, Medical Products Group, 02154 Waltham, MA, USA)

Ein 8 – 12 Charr. Transurethralkatheter (Rusch, Inc., 2450 Meadowbrook Parkway, Duluth, Georgia 30096, USA) diente zur permanenten Volumenkontrolle.

Durch ösophageal und rektal platzierte Temperatursonden konnte die Körpertemperatur kontinuierlich überwacht werden (Mon-A-Therm, Model 6500, Mallinckrodt Medical, Inc., 63042 St. Louis, MO, USA).

Rostfreie Nadelelektroden (Mount Sinai Hospital, Department of Neurophysiology, NYC, 10029 NY, USA) wurden in antagonisierende distale Muskelgruppen der vorderen und hinteren Extremität positioniert, um die motorischen Potentiale durch Neokortexstimulation zu registrieren.

Cefazolin (1000mg) wurde intravenös zur prophylaktischen Antibiotikatherapie appliziert.

Die Inzisionstellen der Haut wurden großflächig mit Jod desinfiziert und durch sterile Tücher abgegrenzt.

Temperaturregulierung:

Nach Narkoseeinleitung wurden die Tiere der hypothermen Gruppe auf eine rektale Körpertemperatur von 32,0 °C heruntergekühlt. Hierfür wurden Kühlbeutel (Bayer Diagnostic Inc., Tarrytown, NY, USA) verwendet, womit das gesamte Tier für ungefähr 30 min bedeckt wurde, bis die rektale Körpertemperatur 32,0 °C betrug. Unterstützend wirkte eine unter dem Tier platzierte Kühldecke (Solid State T/Pump, Gaymar, Orchard Park, NY 14127, USA) welche die Körpertemperatur des Tieres während des Experimentes niedrig hielt und Abweichungen vermied. Eine lokale Kühlung der Wirbelsäule erfolgte nicht.

Die Raumtemperatur wurde für den Versuch auf 14 °C reduziert und gehalten.

Nach dem ischämischen Intervall wurde das Tier mit einer Wärmedecke (Solid State T/Pump, Gaymar, Orchard Park, NY 14127, USA) und einer Wärmelampe auf normale Körpertemperatur erwärmt. Dieser Vorgang dauerte zwischen 90 und 100 min. Unterstützend wirkte das Anheben der Raumtemperatur auf 24 °C.

Die Tiere der normothermen Gruppe erfuhren eine Temperaturregulierung durch die Wärmedecke und durch eine konstante Raumtemperatur. Während des Eingriffs erfolgten keine Temperaturabweichungen.

4.1.4 Intraoperatives Procedere

Um eine arterielle Blutdrucküberwachung des proximalen Kreislaufes während des gesamten Versuchs zu gewährleisten, wurde eine Kanüle in die Arteria axillaris gelegt und an ein Druckmessgerät (8824 B Interconnection Tray, Hewlett-Packard-Company, Medical Products Group, 02154 Waltham, MA, USA) angeschlossen. Wie in Abbildung 2 dargestellt wurde dazu eine Längsinzision in der rechten Fossa axillaris durchgeführt und die Arteria axillaris freipräpariert. Danach wurde die Arterie mit zwei Nähten (Ethicon, A Johnson and Johnson company, Somerville, NJ 08876-0151) angeschlossen und nach distal ligiert. Nach lokaler Applikation von 15mg Paperverin wurde die Arterie proximal geklemmt, so dass ein ca. 1-2 cm langer Abschnitt der Arterie zwischen distaler Legierung und der Gefäßklemme exponiert wurde. Es erfolgte die Arteriotomie nahe der distalen Ligierung, in den die 15 G Kanüle (Intramedic Luer Stub Adapter and Polyethylene Tubing, Becton Dickinson and Company, 7 Loveton Circle, Sparks, MD 21152-0370, USA) eingeführt und in das Lumen vorgeschoben wurde. Danach erfolgte das Öffnen der proximal sitzenden Gefäßklemme, die Fixierung der Kanüle in der Achselhöhle und der Anschluss an das Druckmessgerät. Durch Anbringung eines Dreiwegehahns (B.Braun Medical Inc., Bethlehem, PA 18018, USA) zwischen Kanüle und Druckschlauch konnte dieser Zugang auch zur Gewinnung der arteriellen Blutproben (1ml Spritze, Becton Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ 07417, USA) für die Blutgasanalyse (Ciba-Corning 865, Chiron Diagnostics Norwood, MA, USA) genutzt werden.

Um adäquaten Zugang zur Aorta descendens zu erlangen, wurde linksseitig eine Thorakotomie im vierten Interkostalraum vorgenommen. Nach Eröffnung der Pleura, sowie des Perikards erfolgte die Freipräparation der Aorta descendens, sowie anschließend deren Anschlingen direkt nach Abgang der linken Arteria subclavia mit einem elastischen Band. Die ersten beiden thorakalen Segmentalarterien wurden dadurch ebenfalls freigelegt, sie erfuhren aber keine Manipulation.

Nach Vollheparinisierung (200 IE/kg) des Tiers erfolgte die Platzierung einer 24Char. venösen Kanüle (C.R. Bard, Inc., One Park West, Tewksbury, MA 01876, USA) in den rechten Vorhof, welche durch eine Prolene 4 x 0 Tabaksbeutelnaht (Ethicon, A Johnson and Johnson company,

Somerville, NJ 08876-0151) fixiert wurde. Durch diese Kanüle erfolgte die Blutentnahme zur Regulierung des proximalen Blutdrucks während der Okklusion der Aorta descendens. In den linken Vorhof wurde eine 14 G Kanüle gelegt (Angiocath, Becton Dickinson Vascular Access, Sandy, Utah 84070, USA), fixiert durch eine Prolene 5 x 0 Tabaksbeutelnaht (Ethicon, A Johnson and Johnson company, Somerville, NJ 08876-0151). Sie erfuhr Anschluss an ein Druckmessgerät (8824 B Interconnection Tray, Hewlett-Packard-Company, Medical Products Group, 02154 Waltham, MA, USA). Während der Okklusionszeit konnte somit ein erhöhter linksseitiger intrakardialer Druck festgestellt werden und durch Intervention eine myokardiale Schädigung vermieden werden.

MEP-Messung:

Um die Elektroden zur transkraniellen Stimulation des Neokortex zu platzieren, wurde eine ca. fünf cm lange Längsinzision (Chirurgisches Skalpell, Becton Dickinson AcuteCare, Franklin Lakes, NJ 07417, USA) der oberen Kopfhaut durchgeführt. Durch das Abtragen des Periosts von der Schädelkalotte folgte die Freilegung der Kreuzung der Koronar- und Sagittalnaht. Anschließend erfolgte die Platzierung von vier mit einem Draht verbundenen rostfreien Stahlschraubelektroden (Mount Sinai Hospital, Department of Neurophysiology, NYC, 10029 NY, USA) in den Schädel. Zwei wurden links zehn mm lateral von der Sagittalnaht platziert, jeweils acht mm rostral und dorsal der Koronar- und Sagittalnaht. Die anderen beiden Elektroden wurden spiegelbildlich rechts der Sagittalnaht angebracht. Danach erfolgte der Anschluss an einen elektrischen Stimulator (Digitimer Stimulator Model D 180A, Welwyn, Garden City, United Kingdom), welcher elektrische Potentiale im Motorkortex generierte. Elektromyographische Potentiale wurden durch die in den Extremitätenmuskeln liegenden rostfreien Nadelelektroden (Abbildung 1) registriert. Eine Stimulationsfolge von drei Impulsen von jeweils 200-300V, welche eine Dauer von 100µs und ein Intervall von zwei ms hatten, erregten den Motorkortex und lösten somit eine motorische Antwort aus. Die Potentiale wurden amplifiziert (Verstärkung=2000), bandpassgefiltert (10-1000Hz), digitalisiert, und auf einem optischen Datenträger gespeichert, um anschließend von einem neurophysiologischen Aufnahmesystem (Cadwell Spectrum 32, Cadwell Labs, Kennewick, WA 99336, USA) analysiert zu werden.

ICP-Messung:

Nach Freilegung der Sagittal- und Koronar- und Sagittalnaht nach oben beschriebener Methode wurde durch einen Bohrer der Knochen über dem Sagittalsinus entfernt. Wie in Abbildung 3 dargestellt wurde

eine intrakranielle Drucksonde durch ein ca. 5 cm im Durchmesser betragendes Bohrloch in den Sinus gelegt. Der Druck wurde während des gesamten Eingriffs und für die Dauer der 180 min nach Klemmenentfernung registriert (Codman ICP Express™, Johnson and Johnson Prof. Inc., Raynham, MA, USA).

Nach Erhalt von Grundwerten unter stabilen Kreislauf- und Anästhesiebedingungen erfolgte das Klemmen der Aorta descendens an der zuvor markierten Stelle für eine nach dem Protokoll definierte Zeit.

Blutentnahme:

Während der Okklusion der Aorta descendens wurde der proximale Blutdruckanstieg durch die Entnahme von venösem Blut aus dem rechten Vorhof reguliert. Dies ist in Abbildung 4 dargestellt. Zu den 100 ml venösem Blut, die vor Klemmensetzung prophylaktisch entnommen wurden, erfolgte während der Okklusion eine druckabhängige Entnahme von weiteren 200 bis 300 ml Blut. Die Kanüle war durch einen Vierwegehahn mit einer 60ml-Spritze (Becton Dickinson and company, Franklin Lakes, NJ 07417, USA) verbunden, wodurch das Blut aus dem Vorhof gesogen wurde. Nachfolgend wurde das Blut aus der Spritze über einen Infusionsschlauch in ein heparinisiertes Reservoir (IntraVia Container, Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, IL 60015, USA) geleitet. Der mittlere arterielle Druck konnte durch Entnahme und Zugabe aus diesem Reservoir auf 80-130mmHg stabilisiert werden. Ungefähr fünf Minuten bevor die Gefäßklemme wieder geöffnet wurde, erfolgte die allmähliche Retransfusion des Blutes in den Kreislauf, um nach vollständigem Öffnen des Gefäßes einem rapiden Druckabfall entgegenzuwirken. Es wurden keine weiteren kreislaufunterstützenden Maßnahmen vorgenommen.

Arterielle Blutgasanalysen wurden laut Protokoll zu genau festgelegten Zeiten während des gesamten Experimentes durchgeführt.

Nach Beendigung der Ischämieperiode durch Entfernen der Gefäßklemme und nach erfolgter Stabilisierung des Kreislaufs durch Retransfusion des venösen Blutes wurden die Kanülen aus dem rechten und linken Vorhof entfernt. Die Antagonisierung des Heparins erfolgte durch die Applikation von Protamin (2,5 mg/kg).

Während der 180-minütigen Überwachungsphase wurde die thorakale Inzision verschlossen. Es wurde eine Thoraxdrainage (Argyle, Division of Sherwood Medical, St. Louis, MO, 63103, USA) in den sechsten Interkostalraum gelegt, um einen Pneumothorax zu entlasten und um Blutungen zu drainieren. Nach der letzten MEP-Messung erfolgte die Entfernung der Schrauben

und Nadelelektroden und der Schluß der kranialen Inzision. Die Kanüle wurde bei stabiler Kreislaufelage aus der Arteria axillaris entfernt und das Operationsfeld verschlossen.

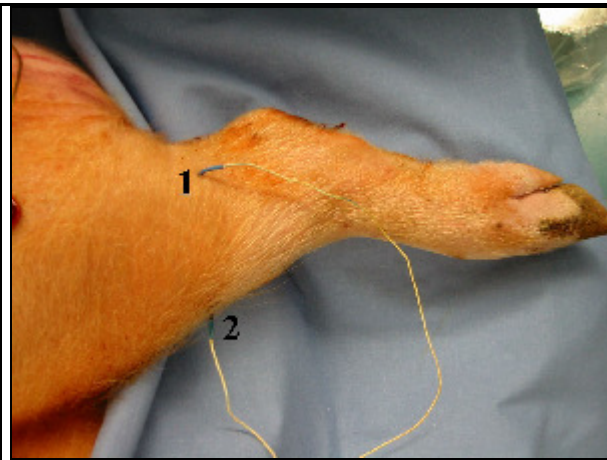


Abb.1: Elektrodenplatzierung zur MEP-Ableitung, 1) Flexoren-Gruppe, 2) Extensoren- Gruppe

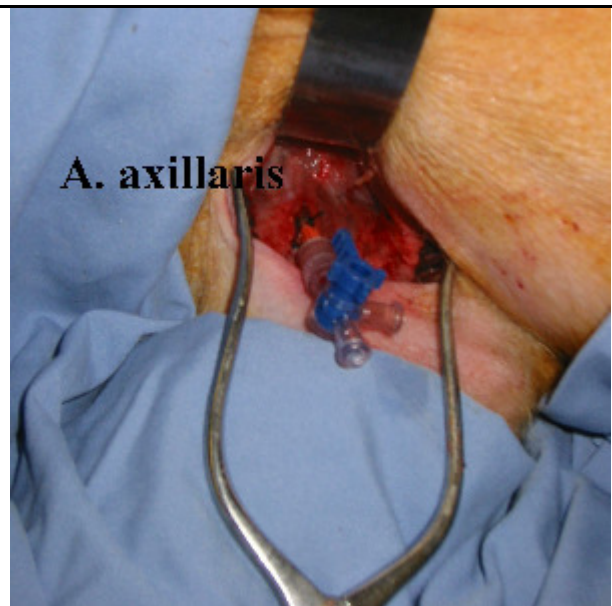


Abb.2: Kanülierung der Arteria axillaris

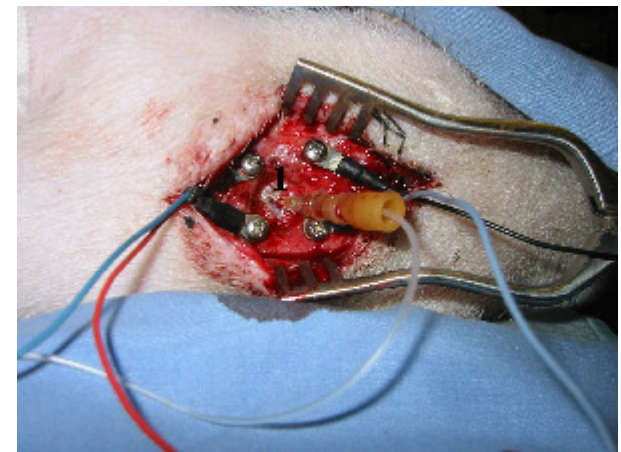
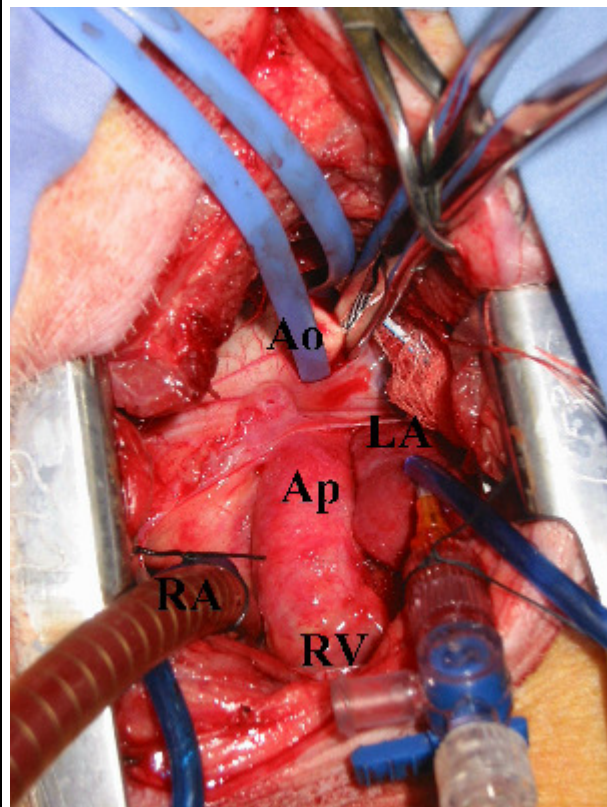


Abb.3: MEP-Stimulationselektroden und ICP-Messung, 1=Sinus sagittalis

Abb.4: Herz mit Kanülen und Gefäßklemme, RA - rechter Vorhof, RV - rechter Ventrikel, LA - linker Vorhof, Ap - Arteria pulmonalis, Ao - Aorta

4.1.5 Postoperatives Procedere

Die Tiere wurden nach Verschluss aller Inzisionen für mindesten zwei Stunden auf dem Operationstisch gehalten und kontrolliert beatmet. Der mittlere arterielle Druck wurde durch NaCl-Infusion auf mehr als 65 mmHg gehalten.

Bei stabiler Respiration nach Trennung des Tubus vom Respirator, wurde das Tier nach Entfernung der Thoraxdrainage und des Blasenkatheters extubiert. Die analgetische Therapie wurde durch die Gabe von Buprenex (0,1 mg/kg) realisiert. Daraufgehend wurden die Tiere in den Aufwachraum verlegt, welcher mit einzelnen 1,5 m² großen, transportierbaren Käfigen ausgestattet war. Die am OP-Tag erfolgte Volumensubstitution durch NaCl-Infusion wurde ab poT1 durch die Versorgung mit 400-600 g Spezialfutter und Wasser abgelöst.

Die morgendliche Applikation von Cefazolin (500 mg) und Buprenex (0,1 mg/kg) wurde drei postoperative Tage aufrechterhalten.

Die neurologische Evaluation erfolgte für die poT1 bis poT3 um 10:00 Uhr von einem unabhängigen Untersucher.

Nach der Untersuchung am poT3 wurde das Tier mit einer intravenösen Injektion von „Euthanasia-5“-Lösung (ca. 1,60 g Natriumpentobarbital) eingeschlafert.

4.2 Experiment 2

16 Yorkshire Schweine (Th.D.Morris, Inc., Reistertown, NY, USA) wurden in die drei Gruppen A, B und C unterteilt. Bei den Tieren der Gruppe A und B wurde die Aorta descendens für 20 Minuten geklemmt. In Abhängigkeit der Gruppenzugehörigkeit wurden zusätzlich die Lumbalgefäße L2 bis L5 legiert. In Gruppe A erfolgte die Ligatur der Segmentalgefäße vor und in Gruppe B während der Ischämieperiode. Tiere der Kontrollgruppe erfuhren lediglich die Ligatur der Segmentalarterien.

Die Tiere waren zwischen zwei und drei Monaten alt und wogen 20 kg bis 22 kg. Wie im ersten Experiment erfolgte die Überwachung der neurologischen Funktionen durch Messen von transkraniellen MEP. Auf die Messung des ICP wurde in diesem Experiment verzichtet, da er im vorhergehenden Versuch keine Änderungen erfuhr. Der postoperative funktionelle Status des Rückenmarks wurde gemäß Experiment 1 durchgeführt. Die postoperative Observation erfolgte bis zum dritten postoperativen Tag.

Alle Tiere erfuhren Betreuung gemäß der Richtlinien der „*Principles of Laboratory Animal Care*“, formuliert von der *National Society for Medical Research* und der „*Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*“, welche vom *National Institute of Health* veröffentlicht wurde (NIH Publication No.88-23, revised 1985). Die Protokolle für alle Experimente wurden vom *Mount Sinai Institutional Animal Care and Use Committee* bewilligt.

Eine Randomisierung der Gruppen erfolgte vor Start des Protokolls.

4.2.1 Protokoll

Das Experiment bestand aus den Gruppen A, B und C mit je sechs Tieren in den Gruppen A und B und 4 Tieren in der Kontrollgruppe C.

Gruppe	
A	Ligatur L5 und L4 -> 15min Wartezeit -> Ligatur L3 und L2 -> 30min Wartezeit -> Klemmen der Aorta für 20min
B	Klemmen der Aorta für 20min -> Ligatur L5 bis L2 nach 10 Minuten Klemmen
C	Ligatur von L5 bis L2 ohne Klemmen der Aorta

Tabelle 4.1: Protokoll Experiment 2

Die Messungen der MEP vor Aortenokklusion dienten als Grundwerte (P1). Weiterhin wurden in den Gruppe A und B die Potentiale 30 s und drei Minuten nach der Klemmensetzung registriert und kurz vor deren Entfernung (P4, P5, P6). Weitere MEP-Messungen erfolgten zehn, 30, 60, 120, 160 und 200 min nachdem der Blutfluß der unteren Körperhälfte wieder hergestellt wurde (P7, P8, P9, P10, P11, P12). In der Kontrollgruppe wurden MEP nach 30 s und dann drei, 20, 30, 50, 80, 140, 180 und 220 min nach dem Verschluss der vier Segmentalgefäße aufgezeichnet (Messpunkte äquivalent zu Gruppe A und B). Die Messzeitpunkte in Gruppe C wurden so gewählt, dass die Zeitspanne zwischen Beginn der neurologisch relevanten Ischämie und dem Messezeitpunkt in allen Gruppen konform war. In der Gruppe A wurden zusätzlich zwei Messpunkte festgelegt, nach 15-minütiger Wartezeit nach Ligierung der Lumbalgefäße L4 und L5 (P2) und 30 min nachdem zusätzlich L2 und L3 verschlossen wurden (P3). Im Falle einer Restitution der Potentiale (mindestens 25% des Ausgangwertes) erfolgte der vorzeitige Messabbruch. Die 30 s nach Okklusion der Aorta vorgenommene Messung der MEP bestätigte bei Verlust des Potentials die ischämische Kondition des Rückenmarks. Zu den zuvor genannten Zeitpunkten wurden auch der mittlere arterielle Druck aufgezeichnet und Blutgasanalysen vorgenommen. Diese gaben Aufschluß über die bereits unter Experiment 1 beschriebenen Parameter.

Alle anderen Maßnahmen bezüglich der Blutdruckregulierung, der Urinkontrolle, der postoperativen neurologischen Evaluierung unter Berücksichtigung des bereits definierten Status und der Einschläferung wurden wie unter 4.1. vorgenommen.

4.2.2 Experimentelles Procedere

Die Haltung der Tiere unterschied sich in diesem Experiment nicht von zuvor beschriebenen Bedingungen.

Ebenfalls die präoperative Vorbereitung des Tieres lief unter den gleichen Überlegungen ab, wie in Experiment 1. Da in Experiment 2 keine Kühlung des Tieres vorgesehen war, wurden die in diesem Zusammenhang stehenden Schritte unterlassen. Auf eine intraösophageale und rektale Überwachung der Körpertemperatur wurde hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Ergebnisse nicht verzichtet. Durch kontinuierliche Haltung der Raumtemperatur auf 24 °C und Temperaturregelung durch ein Wärmedecke wurde die Körpertemperatur konstant gehalten.



Abb.5: Operativer Aufbau

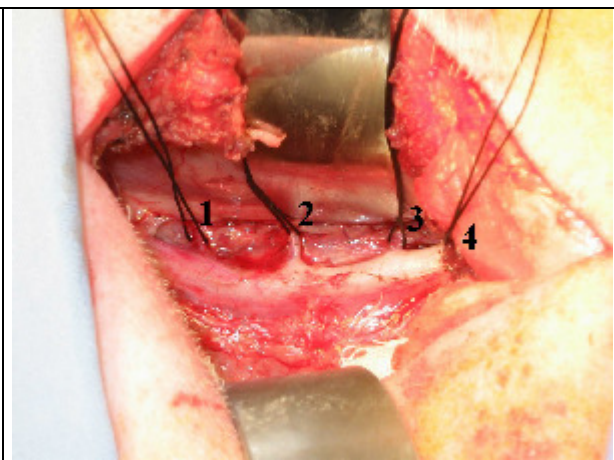


Abb.6: Lumbalgefäße L2 (1) bis L5 (4)

Das intraoperative Procedere wurde bereits unter Experiment 1 beschrieben. Um zusätzlich die Lumbalgefäße L5 bis L2 zu ligieren, wurde eine acht cm lange linksseitige paravertebrale Inzision zwischen unterer Rippengrenze und oberer Beckenkammbegrenzung vorgenommen, die Gefäße exponiert und mit ca. 20 cm langen Fäden Silk 0 (Ethicon, A Johnson and Johnson company, Somerville, NJ, 08876-0151, USA) markiert. Diese dienten im späteren Verlauf der Operation zur Ligatur der Gefäße.

Nach Aufzeichnen der MEP-Baselinewerte wurde der Kreislauf durch Entnahme von ca. 100 ml Blut auf die Klemmperiode vorbereitet. Danach erfolgte das Klemmen der Aorta deszendens für 20 min direkt nach Abgang der linken Arteria subclavia. Der Verschluss der Lumbalgefäße, die MEP-Messungen und die arteriellen Blutgasanalysen wurden in den einzelnen Gruppen laut Protokoll vorgenommen.

In Gruppe C war keine Thorakotomie notwendig.

Die Maßnahmen, die das Tier auf den Aufenthalt im Aufwachraum vorbereiteten unterschieden sich nicht von den in Experiment 1 beschriebenen Schritten.

Auch das postoperative Vorgehen erfolgte wie unter 4.1. beschrieben.

4.3 Programme und Statistik

Die Datenaufzeichnung, –speicherung und -verarbeitung erfolgte mit Windows Excel für Windows 2000 (© Microsoft Corporation).

Für Experiment 1 werden die Beobachtungseinheiten NT-20 min und NT-30 min sowie HT-20 min und HT-70 min grafisch dargestellt, für Experiment 2 die Gruppen A, B und C sowie die Messpunkte P1 bis P12.

Windows Words für Windows 2000 (© Microsoft Corporation) wurde für die Erstellung aller Tabellen verwendet. Sie beinhalten Mittelwerte der jeweiligen Beobachtungseinheit mit Standardabweichung, der Median dieser Gruppe wird ebenfalls, getrennt mit dem Symbol [|], angezeigt.

Alle statistischen Auswertungen erfolgten mit dem Programm SPSS Version 12.0 (© SPSS Inc.). Nach Ausschluß der Normalverteilung der Parameter in beiden Versuchen durch den Shapiro-Wilk-Test, erfuhren folgende Tests Anwendung: Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben, Exact Wilcoxon Test sowie der Mann-Whitney-Test für unabhängige Stichproben. Letztere Berechnungen wurden jeweils mit der Änderung vom Grundwert durchgeführt.

In Experiment 1 wurde der signifikante Unterschied zwischen Grundwert (Pgw), Zeitpunkt direkt vor Klemmenentfernung (P0) und Messendpunkt (P3) untersucht, des Weiteren der Unterschied zwischen der normothermen sowie der hypothermen Gruppe zu diesen Zeiträumen. Um dies zu verwirklichen, wurden zunächst alle Beobachtungseinheiten mit einer bestimmten Klemmzeit unter Hypothermie und unter Normothermie miteinander verglichen. Nachdem eine Signifikanz zwischen den einzelnen Klemmzeiten in einer Temperaturgruppe ausgeschlossen werden konnte, wurden die Werte jeder Temperaturgruppe für weitere statistische Berechnungen zusammengefügt. Der Vergleich der beiden Temperaturgruppen miteinander sowie der Vergleich zwischen den oben beschriebenen Messpunkten innerhalb einer Gruppe erfolgte, wenn nicht anders beschrieben, in der NT-Gruppe mit den Werten von 20 bis 30 min Klemmzeit und in der HT-Gruppe mit den Werten 20 bis 70 min Klemmzeit.

Vor Durchführung des Experimentes 2 erfolgte die Randomisierung der Tiere von einem unabhängigen Statistiker. Direkt nach Einleitung der Narkose wurde die zugehörige

Versuchsgruppe bekanntgegeben. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hinblick einer Signifikanztestung innerhalb einer Gruppe für die Messpunkte P1 (Grundwert), P4 (30 s Ischämie), P6 (20 min Ischämie) und P12 (Messende) sowie der Vergleich zwischen den drei Gruppen A, B und C zu diesen Zeitpunkten. Signifikant war ein p-Wert von $<0,05$.

5 Ergebnisse

5.1 Experiment 1

5.1.1 Mortalität

Alle Tiere dieser Studie überlebten den operativen Eingriff und die drei Observierungstage. Außer der Volumensubstitution mit saliner Lösung wurden keine medikamentösen Maßnahmen durchgeführt.

5.1.2 Vergleichbarkeit der Gruppen

Der Vergleich des präoperativen Gewichtes der NT-Gruppe und HT-Gruppe (NT: $19,6 \pm 0,9$ kg, HT: $19,3 \pm 1,1$ kg) sowie des Alters (NT: $11,1 \pm 0,6$ Wochen, HT: $10,9 \pm 0,7$ Wochen) ergibt keine signifikanten Unterschiede.

Zu Beginn des Experimentes zeigten alle hämodynamischen Werte wie Herzfrequenz, mittlerer arterieller Druck und intrakranieller Druck keine Unterschiede. Auch die im Laufe des Experimentes auftretenden signifikanten Änderungen hinsichtlich hämodynamischer und metabolischer Werte, waren zu Versuchsende rückläufig, mit Ausnahme der arteriellen Laktatwerte.

Ischämie (min)	T	Pgw		P0*		P1		P2		P3*	
20	NT	77 ± 11	83	116 ± 12	112	56 ± 9	56	59 ± 9	63	60 ± 8	65
	HT	76 ± 11	77	115 ± 12	109	56 ± 9	55	57 ± 7	59	59 ± 7	56
25	NT	76 ± 9	72	114 ± 9	110	54 ± 7	55	59 ± 10	59	62 ± 7	64
	HT	77 ± 9	81	113 ± 9	116	54 ± 7	49	55 ± 7	53	61 ± 7	59
30	NT	75 ± 11	70	108 ± 14	100	50 ± 11	46	51 ± 5	51	55 ± 5	57
	HT	74 ± 8	79	119 ± 14	116	52 ± 11	57	54 ± 8	55	61 ± 9	66
40	NT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	HT	76 ± 11	70	120 ± 14	113	48 ± 8	45	53 ± 9	47	55 ± 7	56
50	NT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	HT	79 ± 10	75	116 ± 14	116	53 ± 7	56	57 ± 9	58	64 ± 8	66
60	NT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	HT	76 ± 11	71	109 ± 14	102	62 ± 13	64	62 ± 8	64	64 ± 8	62
70	NT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	HT	80 ± 9	84	122 ± 14	119	63 ± 11	67	64 ± 8	66	62 ± 7	64

Tabelle 5.1: Mittlerer arterieller Druck in mmHg, Darstellung von Mittelwerte \pm Standardabweichung der beiden Temperaturgruppen (T) NT und HT und der unterschiedlichen Klemmzeiten für die Messpunkte (P) Grundwert (gw), kurz vor Klemmenentfernung (0) und ein, zwei und drei Stunden nach Klemmenentfernung (1,2,3), *signifikant ($p < 0,05$) zum Grundwert für NT- und HT-Gruppe,

Median ist durch das Symbol [|] abgetrennt, [-]=Versuch für diese Klemmzeit in dieser Gruppe nicht durchgeführt

Das Blutvolumen, welches den Tieren während der Phase der Aortenokklusion entnommen wird, betrug in beiden Gruppen zwischen 300 und 400 ml.

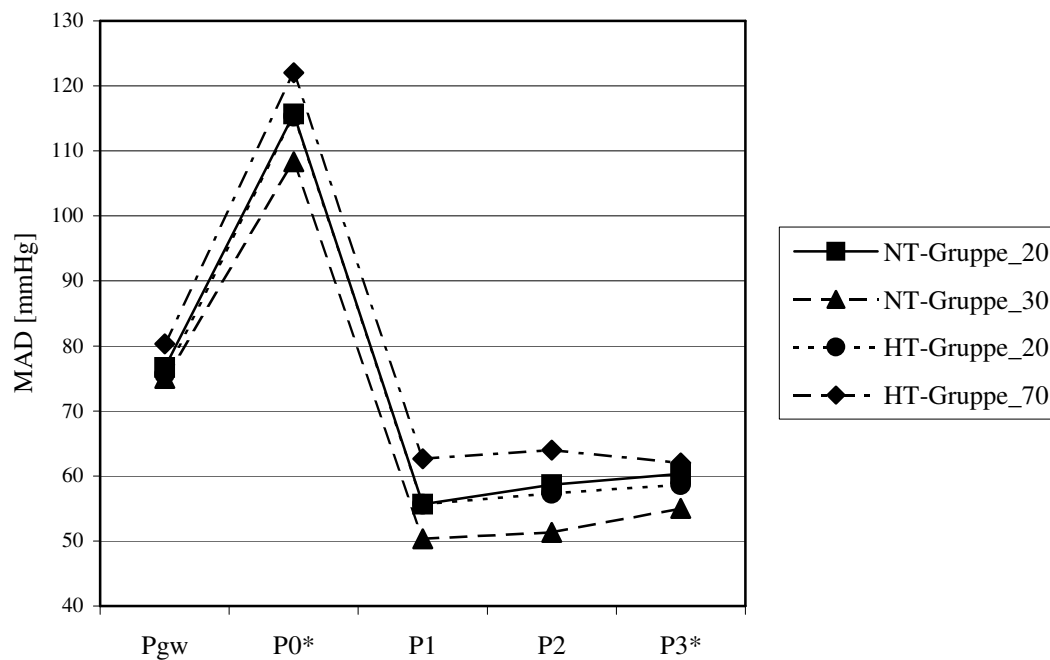


Diagramm 5.1: Mittlerer arterieller Druck (MAD) in mmHg, Darstellung der Mittelwerte für die Gruppen mit unauffälliger motorischer Funktion (NT-20 und HT-20) und vollständiger Paraplegie (NT-30 und HT-70) der Messpunkten (P) Grundwert (gw), kurz vor Klemmenentfernung (0) und ein, zwei und drei Stunden nach Klemmenentfernung (1,2,3), *signifikant ($p < 0,05$) zum Grundwert für NT- und HT-Gruppe

Ausgangswerte des mittleren arteriellen Drucks messen zwischen 61 mmHg und 93 mmHg. Nach dem Platzieren der Klemme steigt der durchschnittliche arterielle Druck auf bis zu 140 mmHg an und unterscheidet sich somit in beiden Gruppen signifikant von den Ausgangsdrücken (P0: NT: $p=0,008$, HT: $p=0,001$, Wilcoxon-Test). Auch die am Ende der Observierungsperiode (P3) gemessenen Blutdrücke zeigen Signifikanzen zu den Grundwerten (NT: $p=0,008$, HT: $p=0,001$, Wilcoxon-Test), jedoch ohne Nachweis klinischer Relevanz. Dargestellt ist dieser Zusammenhang in Diagramm 5.1.

Durch transurethrale Urinkatheter kann die Harnausscheidung permanent überwacht werden. Es wird in keinem der operierten Tiere eine pathologische Flüssigkeitsbilanzierung beobachtet.

5.1.3 Motorisch evozierte Potentiale

Auswertbare evozierte Potentiale können bei allen Versuchstieren mit einer Stimulationsintensität von 200 bis 250 V abgeleitet und aufgezeichnet werden.

Nachdem der Blutfluss der unteren Körperhälfte durch Klemmen der Aorta unterbrochen wird, können keine Potentiale mehr registriert werden. Sie verschwinden innerhalb der ersten Minute nach Klemmensetzung und kehren während der ischämischen Periode in keinem der Tiere zurück. Tabelle 5.2 gibt zum einen die Zeitdauer bis zur Rückkehr der MEP an, weiterhin sind die Minuten bis zur vollständigen Wiederkehr aufgelistet mit Bezug zur motorischen Funktion, dargestellt als *Tarlov Score*.

Der Beginn der Potentialerholung nach 20-, 25- und 30-minütigem Aortenverschluss unterscheidet sich in der NT-Gruppe signifikant von dem der HT-Gruppe ($p=0.005$, Exact Wilcoxon Test).

Ischämie (min)	T	Beginn der MEP-Rückkehr (min)		vollständige MEP-Rückkehr (min)		Neurologische Funktion (poT3)
20	NT	43,8 ± 12	41,8	93,5 ± 12	92,4	normal (4/4/4)
	HT	32,5 ± 6°	32,5	62,5 ± 10°	62,9	normal (4/4/4)
25	NT	66 (1/3)	66,0	103,1 (1/3)	103,1	2/3 parapleg (4/0/0)
	HT	38,5 ± 5°	38,1	98,1 ± 7°	96,1	normal (4/4/4)
30	NT	Ø	Ø	Ø	Ø	parapleg (0/0/0)
	HT	42,7 ± 12°	35,4	131,7 ± 11°	131,7	normal (4/4/4)
40	NT	-	-	-	-	-
	HT	45,0 ± 6	43,7	122,5 ± 12	119,8	normal (4/4/4)
50	NT	-	-	-	-	-
	HT	53,9 ± 8	50,3	132,5 ± 6	130,8	normal (4/4/4)
60	NT	-	-	-	-	-
	HT	71,3 ± 5	70,1	138,1 ± 7	141,6	parapleg ab poT2 (2/0/0)
70	NT	-	-	-	-	-
	HT	Ø	Ø	Ø	Ø	parapleg (0/0/0)

Tabelle 5.2: Beginn der MEP-Rückkehr sowie vollständige MEP-Rückkehr in min und postoperative neurologische Funktion sowie in () der adaptierte *Tarlov-Score* für drei Tiere jeder Gruppe am poT3, Darstellung von Mittelwerten ± Standardabweichung der beiden Temperaturgruppen NT und HT und der unterschiedlichen Ischämiezeiten, Median ist durch das Symbol [|] abgetrennt, °signifikant ($p<0,05$) im Vergleich zur normothermen Gruppe
[-]=Versuch wurde für diese Klemmzeit in dieser Gruppe nicht durchgeführt, [Ø]=keine MEP-Rückkehr

Bei einer Okklusion der Aorta von 20 Minuten dauert es unter normothermen Bedingungen $43,8 \pm 12$ min bis zur Wiederkehr der Potentiale, dagegen unter Hypothermie nur $32,5 \pm 6$ min. Auch die vollständige MEP-Erholung erfolgt in der HT-Gruppe bei diesen Okklusionszeiträumen signifikant schneller ($p=0.0007$, Exact Wilcoxon Test). Hypothermische Konditionen verkürzen die Rückkehr der evozierten Potentiale nach Aortenokklusion für den gemeinsamen Messzeitraum bis 30 min. Auch die Messzeiträume bis 60 min weisen geringere Zeiten im Vergleich zum Maximum der NT-Gruppe bei 30 min auf.

Dieser Zusammenhang kann hinsichtlich der vollständigen Erholung der MEP nicht beobachtet werden. Jedoch ist eine relative Konstanz der Potentialrückkehrdauer in der HT-Gruppe ab einer Klemmzeit von 30 min zu verzeichnen.

In der NT-Gruppe erholen sich bei nur einem Drittel der Tiere die Potentiale nach 25-minütiger Okklusion nach 66 min. Hingegen kehren die MEP bei allen Tieren zurück, die unter hypothermen Konditionen eine Klemmzeit von bis zu 60min erfahren, die längste Zeitspanne $73,1 \pm 5$ min betragend. Folglich kann die Zeitspanne der Aortenokklusion, nach derer die MEP in allen Tieren während des Versuchs wiederkehren, verdreifacht werden (20 min NT-Gruppe vs. 60 min HT-Gruppe).

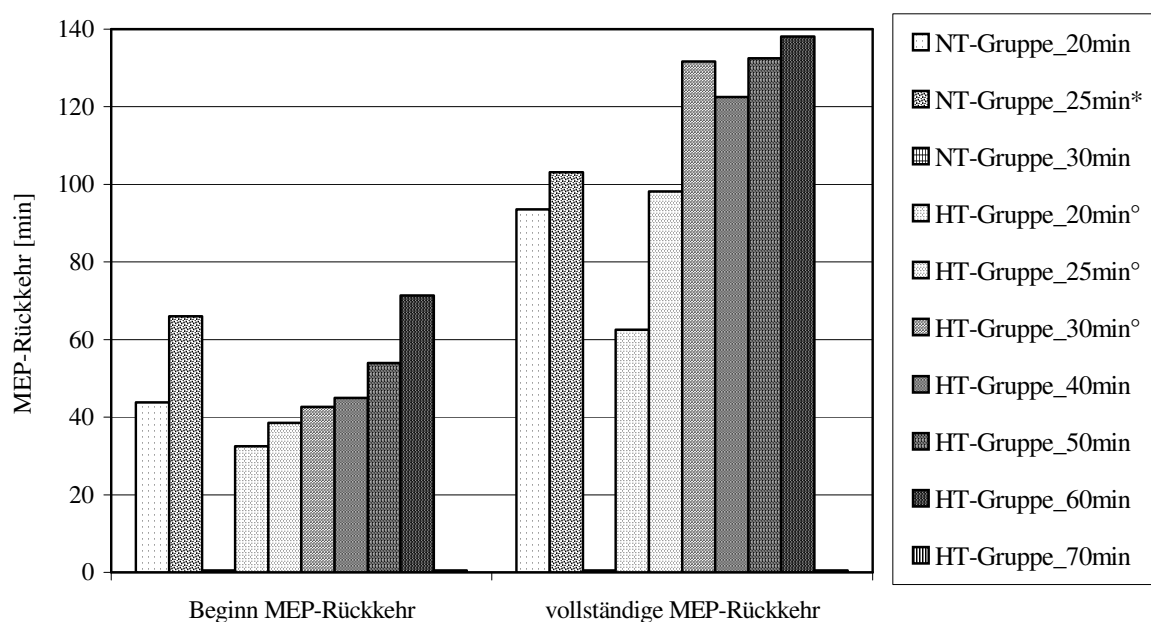


Diagramm 5.2: Beginn und Vervollständigung der MEP-Rückkehr in min, Darstellung der Mittelwerte für alle Ischämiezeiten beider Gruppen, °signifikant ($p < 0,05$) unterschiedlich im Vergleich zur normothermen Gruppe
*Rückkehr in 1 von 3 Tieren

In beiden Temperaturgruppen kann eine positive Korrelation der Ischämiedauer und der Zeit bis zur Wiederkehr bzw. bis zur vollständigen MEP-Rückkehr zu Ausgangswerten festgestellt werden. Dieser Zusammenhang zeigt sich auch hinsichtlich der Beziehung zwischen Ischämiedauer und den postischämischen arteriellen Laktatwerten.

Hervorzuheben ist die Tatsache, dass eine intraoperative Rückkehr der MEP nach ischämischem Ereignis mit der postoperativen neurologischen Funktion korreliert. Dies beinhaltet, dass kein Tier, bei denen die Potentiale intraoperativ nachgewiesen werden können, unter unmittelbar postoperativ auftretender Paraplegie leidet.

5.1.4 Intrakranieller Druck

Die durchschnittlichen Ausgangswerte des intrakraniellen Drucks unterscheiden sich zwischen normothermen und hypothermen Tieren nicht.

Es werden keine Signifikanzen zwischen den unterschiedlichen Okklusionszeiträumen und den beiden Temperaturgruppen nachgewiesen. Während der kritischen Phase der Aortenokklusion zeigt sich eine Verringerung der Druckwerte, die mit prolongierten Ischämiezeiten zunimmt. Dieses Phänomen unterliegt keiner Variation in Hinsicht der Gruppenzugehörigkeit.

Ischämiedauer (min)		20	25	30	40	50	60	70
höchster ICP während Ok- klusion (mmHg)	NT	5 ± 2	5 ± 2	4 ± 1	-	-	-	-
	HAT	5 ± 2	5 ± 2	4 ± 2	3 ± 1	4 ± 1	4 ± 1	3 ± 1

Tabelle 5.3: Intrakranieller Druck in mmHg, Darstellung des höchsten Wertes während Aortenokklusion, Darstellung der Mittelwerte ± Standardabweichung für beide Temperaturgruppen und alle Ischämiezeiten

[-]=Versuch für diese Klemmzeit in dieser Gruppe nicht durchgeführt

5.1.5 Metabolische Werte

Im Versuchsverlauf unterliegen Werte, wie $p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$ und O_2 -Sättigung keinen signifikanten Änderungen. $p\text{CO}_2$ -Werte werden durch die Adjustierung des $p\text{O}_2$ zwischen 35 und 45 mmHg gehalten, weisen jedoch am Ende des operativen Beobachtungszeitraums im Vergleich zu den Grundwerten durchgehend höhere $p\text{CO}_2$ - und $p\text{O}_2$ -Werte auf. Selbst in den Perioden prolongierter Ischämie zeigen sich keine Signifikanzen, die $p\text{CO}_2$ -Werte steigen nicht über 54 mmHg an. Ein Unterschied zwischen der NT- und HT-Gruppe kann nicht festgestellt werden.

Die Sauerstoffsättigung sinkt selbst unter ischämischen Bedingungen und Exsanguinierung nie unter 98,4%. Weiterhin kann kein Zusammenhang zwischen Gruppenzugehörigkeit, Ischämiedauer sowie Ausgangs- und Endwerten der Sättigung hergestellt werden.

Aufgezeichnete pH-Werte sind Schwankungen unterworfen, jedoch besteht zu keinem Zeitpunkt die Notwendigkeit der medikamentösen Intervention. Es zeigen sich Signifikanzen zwischen Grundwert und Messendpunkt in NT- und HT- Gruppe (P3; NT: $p=0,028$, HT: $p=0,001$, Wilcoxon Test). Die Ausgangswerte in beiden Untersuchungseinheiten liegen diskret im basischen Bereich. Da aber während des Experimentes ein leichter Abwärtstrend zu bemerken ist und die Werte bei Versuchende normwertig sind, wird diesem Umstand geringe Bedeutung beigemessen. Während der Okklusionszeit fallen die pH-Werte in beiden Gruppen im Vergleich

zum Ausgangswert signifikant ab (P0: NT: $p=0,02$, HT: $p=0,001$, Wilcoxon-Test). Die Werte zwischen NT und HT zu diesem Zeitpunkt unterscheiden sich nicht signifikant. Nach Ablauf der drei Stunden postoperativer Beobachtungszeit sind zwischen der NT- und HT-Gruppe signifikante Differenzen nachzuweisen (P3; $p=0,030$, Mann-Whitney-Test,). Das Diagramm 5.3 verdeutlicht die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

Vergleicht man in beiden Temperaturgruppen die Dauer der Aortenokklusion bei der ausschließlich paraplege Tiere zu beobachten sind (NT-30 min, HT-70 min), kann kein Unterschied hinsichtlich der pH-Werte zwischen beiden Gruppen zu P0 und P3 festgestellt werden. Mit steigender Ischämiedauer sind sinkende pH-Werte zu beobachten, verdeutlicht vor allem unter hypothermen Bedingungen. Signifikanzen zwischen den unterschiedlichen Klemmzeiträumen bestehen nicht.

Isch- ämie (min)	T	P _{gw}		P0*		P1		P2		P3*	
20	NT	7,54 ± 0,02	7,54	7,42 ± 0,03	7,41	7,39 ± 0,02	7,41	7,42 ± 0,02	7,41	7,44 ± 0,04	7,42
	HT	7,53 ± 0,01	7,53	7,44 ± 0,02	7,44	7,38 ± 0,02	7,39	7,41 ± 0,02	7,41	7,41 ± 0,04	7,43
25	NT	7,52 ± 0,03	7,53	7,43 ± 0,02	7,43	7,38 ± 0,02	7,38	7,44 ± 0,03	7,44	7,48 ± 0,03	7,49
	HT	7,52 ± 0,04	7,54	7,45 ± 0,05	7,42	7,39 ± 0,03	7,40	7,42 ± 0,02	7,42	7,41 ± 0,04	7,43
30	NT	7,47 ± 0,07	7,44	7,45 ± 0,05	7,45	7,39 ± 0,03	7,38	7,44 ± 0,02	7,44	7,46 ± 0,02	7,45
	HT	7,53 ± 0,02	7,53	7,42 ± 0,02	7,42	7,39 ± 0,01	7,39	7,41 ± 0,01	7,42	7,44 ± 0,04	7,43
40	NT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	HT	7,53 ± 0,02	7,52	7,42 ± 0,02	7,42	7,37 ± 0,02	7,38	7,42 ± 0,03	7,43	7,41 ± 0,04	7,43
50	NT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	HT	7,52 ± 0,01	7,51	7,42 ± 0,01	7,39	7,36 ± 0,03	7,37	7,39 ± 0,02	7,38	7,39 ± 0,05	7,38
60	NT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	HT	7,46 ± 0,01	7,46	7,39 ± 0,02	7,38	7,35 ± 0,02	7,34	7,36 ± 0,03	7,36	7,40 ± 0,04	7,39
70	NT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	HT	7,46 ± 0,02	7,46	7,38 ± 0,03	7,34	7,34 ± 0,04	7,33	7,34 ± 0,03	7,33	7,35 ± 0,02	7,35

Tabelle 5.4: pH-Wert, Darstellung der Mittelwerte ± Standardabweichung beider Temperaturgruppen (T) NT und HT und den unterschiedlichen Klemmzeiten für die Messpunkte (P) Grundwert (gw), kurz vor Klemmenentfernung (0) und ein, zwei und drei Stunden nach Klemmenentfernung (1,2,3), Median ist durch das Symbol [|] abgetrennt, *signifikant ($p<0,05$) im Vergleich zum Grundwert für NT- und HT-Gruppe

[-]=Versuch für diese Klemmzeit in dieser Gruppe nicht durchgeführt

Die Hämoglobinwerte differieren im Verlauf des Experimentes zwischen und innerhalb der Gruppen. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied in beiden Temperaturgruppen zwischen den Ausgangswerten und denen, die kurz vor Klemmenentfernung gemessen werden (P0; NT: $p=0,008$, HT: $p=0,001$, Wilcoxon-Test). Dieser Zusammenhang ist auf das Entfernen von

Blutvolumen während der Phase der Aortenokklusion zurückzuführen. Zwischen beiden Gruppen zeigt sich zu diesem Zeitpunkt keine Signifikanz.

Die Werte nach dem Öffnen der Klemme zeigen einen ansteigenden Trend, am Versuchsende in Werten resultierend, die in der NT-Gruppe keine Signifikanz zu den Ausgangswerten aufweisen, jedoch in der HT-Gruppe signifikant unterschiedlich sind (P3: $p=0,013$, Wilcoxon-Test).

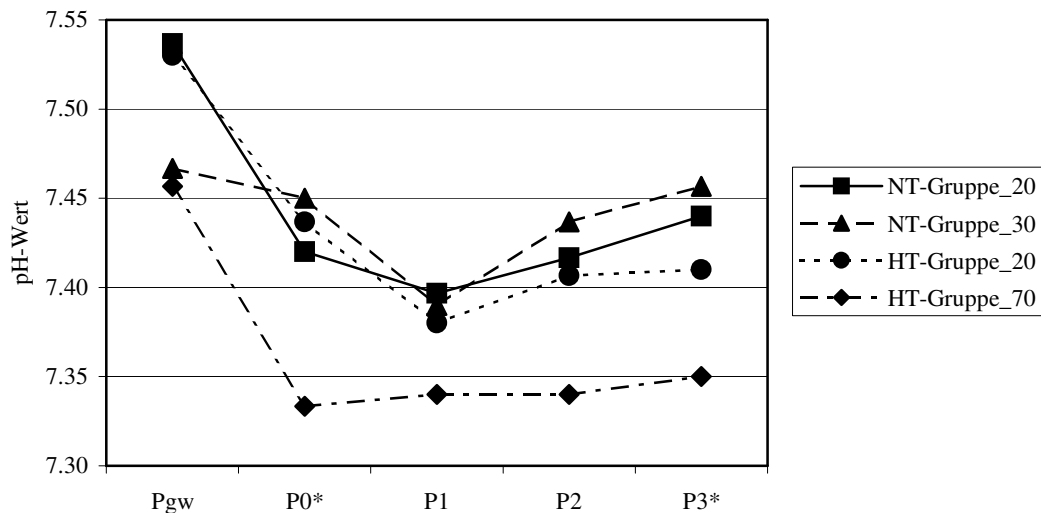


Diagramm 5.3: pH-Wert, Darstellung der Mittelwerte für die Gruppen mit unauffälliger motorischer Funktion (NT-20 und HT-20) und vollständiger Paraplegie (NT-30 und HT-70) zu den Messpunkten (P) Grundwert (gw), kurz vor Klemmenentfernung (0) und ein, zwei und drei Stunden nach Klemmenentfernung (1,2,3), *signifikant ($p<0,05$) zum Grundwert für NT- und HT-Gruppe

Ischämie (min)	T	Pgw		P0*		P1		P2		P3°	
20	NT	10,40 ± 0,17	10,50	6,80 ± 0,26	6,70	8,70 ± 0,20	8,70	10,63 ± 0,35	10,60	10,70 ± 0,26	10,60
	HT	10,47 ± 0,15	10,50	6,80 ± 0,10	6,80	8,30 ± 0,26	8,20	10,80 ± 0,26	10,90	10,97 ± 0,15	11,00
25	NT	10,53 ± 0,15	10,50	6,60 ± 0,44	6,40	8,67 ± 0,20	8,60	10,27 ± 0,15	10,30	10,37 ± 0,12	10,50
	HT	10,83 ± 0,15	10,80	6,37 ± 0,25	6,40	8,40 ± 0,26	8,50	10,30 ± 0,26	10,20	10,40 ± 0,10	10,40
30	NT	10,63 ± 0,35	10,60	6,33 ± 0,15	6,30	8,17 ± 0,12	8,10	9,83 ± 0,31	9,90	10,50 ± 0,17	10,60
	HT	10,70 ± 0,10	10,70	6,17 ± 0,12	6,10	8,13 ± 0,15	8,10	9,80 ± 0,20	9,80	10,03 ± 0,06	10,00
40	NT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	HT	10,73 ± 0,25	10,70	6,27 ± 0,15	6,30	8,07 ± 0,21	8,00	9,83 ± 0,31	9,90	9,70 ± 0,17	9,60
50	NT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	HT	10,33 ± 0,15	10,30	6,13 ± 0,40	5,90	8,33 ± 0,58	8,00	9,27 ± 0,21	9,20	9,43 ± 0,32	9,30
60	NT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	HT	10,20 ± 0,10	10,20	6,30 ± 0,26	6,20	8,63 ± 0,31	8,70	9,30 ± 0,26	9,20	9,50 ± 0,10	9,50
70	NT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	HT	10,27 ± 0,15	10,10	5,97 ± 0,64	5,60	8,87 ± 0,15	8,90	8,87 ± 0,15	8,90	8,90 ± 0,26	9,00

Tabelle 5.5.: Hämoglobin in g/dl, Darstellung der Mittelwerte ± Standardabweichung beider Temperaturgruppen (T) NT und HT und den unterschiedlichen Klemmzeiten für die Messpunkte (P) Grundwert (gw), kurz vor Klemmenentfernung (0) und ein, zwei und drei Stunden nach Klemmenentfernung (1,2,3), Median ist durch das Symbol [|] abgetrennt, *signifikant ($p<0,05$) zum Grundwert für NT- und HT-Gruppe, °signifikant ($p<0,05$) für HT-Gruppe zum Grundwert und im Vergleich zur NT-Gruppe [-]=Versuch für diese Klemmzeit in dieser Gruppe nicht durchgeführt

Auch kann zu diesem Zeitpunkt zwischen den Temperaturgruppen ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (P3: $p=0,018$, Mann-Whitney-Test).

Zu Versuchende kann mit steigender Ischämiedauer eine Abnahme des Hämoglobinwertes innerhalb einer Temperaturgruppe beobachtet werden, besonders in der HT-Gruppe, es können keine Signifikanzen nachgewiesen werden. Auch der Vergleich von NT-20 min und HT-70 min (Klemmperioden mit ausschließlich paraplegen Versuchstieren) zeigt keine signifikanten Unterschiede.

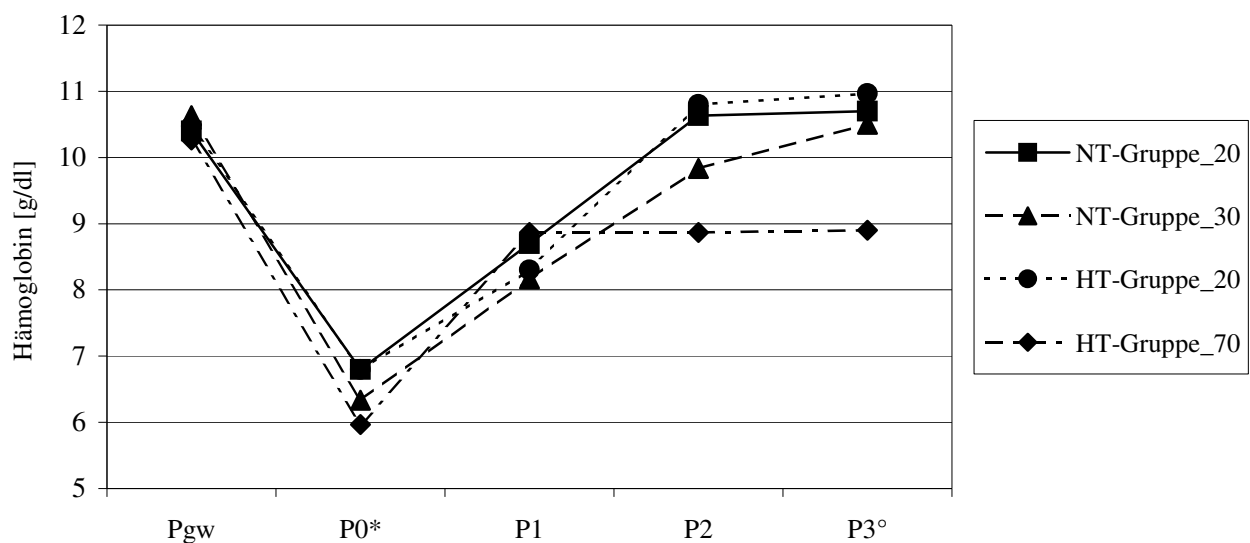


Diagramm 5.4: Hämoglobin in g/dl, Darstellung der Mittelwerte für die Gruppen mit unauffälliger motorischer Funktion (NT-20 und HT-20) und vollständiger Paraplegie (NT-30 und HT-70) für die Messpunkte (P) Grundwert (gw), kurz vor Klemmenentfernung (0) und ein, zwei und drei Stunden nach Klemmenentfernung (1,2,3), *signifikant ($p<0,05$) zum Grundwert für NT- und HT-Gruppe, °signifikant ($p<0,05$) für HT-Gruppe zum Grundwert und im Vergleich zur NT-Gruppe

Der Parameter mit der größten intraoperativen Veränderung ist der arterielle Laktatwert. Er korreliert mit dem Zeitpunkt der Rückkehr der motorisch evozierten Potentiale und besitzt Voraussagekraft auf postoperative neurologische Funktionen.

Die Werte erfahren während der Klemmperiode einen abrupten Anstieg, in beiden Temperaturgruppen Signifikanz aufweisend (P0: NT-Gruppe: $p=0,008$, HT-Gruppe: $p=0,001$, Wilcoxon-Test). Dies ist auf den Ablauf von anaeroben metabolischen Prozessen während der Klemmphase zurückzuführen. Warum es zu einem kontinuierlichen Anstieg der Grundwerte bei prolongierenden Klemmzeiten innerhalb der HT-Gruppe kommt, ist nicht nachvollziehbar. Alle statistischen Berechnungen erfolgen jedoch unter Berücksichtigung dieser Tatsache.

Die Höhe des Laktatwertes korreliert positiv mit der Dauer der Okklusion der Aorta und mit der Höhe der Körpertemperatur. Dies impliziert, dass die Laktatwerte der normothermen Tiere bei

den zu untersuchenden Klemmzeiträumen von 20, 25 und 30 min im Versuchsverlauf schneller anstiegen als die der HT-Gruppe und in signifikant höheren Werten von NT gegenüber HT bei äquivalenten Klemmzeiten resultieren (P0: $p=0,001$, P3: $p=0,000$, Mann-Whitney-Test).

Ischämie (min)	T	Pgw		P0*°		P1		P2		P3*°	
20	NT	$0,58 \pm 0,15$	0,69	$10,11 \pm 4,06$	10,01	$10,78 \pm 2,82$	11,81	$11,23 \pm 1,97$	10,51	$11,58 \pm 2,15$	11,34
	HT	$0,67 \pm 0,11$	0,72	$3,79 \pm 0,99$	8,89	$6,42 \pm 0,87$	6,71	$5,11 \pm 1,45$	4,12	$2,95 \pm 0,38$	3,11
25	NT	$0,59 \pm 0,15$	0,49	$10,17 \pm 0,75$	10,01	$11,15 \pm 0,98$	10,79	$13,43 \pm 1,69$	13,49	$12,27 \pm 1,57$	12,41
	HT	$0,67 \pm 0,08$	0,68	$4,92 \pm 2,05$	5,68	$6,76 \pm 1,08$	6,72	$6,42 \pm 0,89$	6,91	$3,75 \pm 0,52$	3,48
30	NT	$0,61 \pm 0,08$	0,61	$11,45 \pm 1,23$	11,02	$12,98 \pm 2,72$	14,54	$15,34 \pm 3,90$	17,38	$14,56 \pm 3,99$	15,1
	HT	$0,61 \pm 0,21$	0,52	$6,24 \pm 0,92$	5,76	$9,08 \pm 1,45$	8,21	$9,09 \pm 1,79$	8,03	$3,99 \pm 0,97$	4,03
40	NT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	HT	$0,99 \pm 0,18$	0,96	$7,57 \pm 0,80$	7,25	$9,41 \pm 0,27$	9,57	$9,20 \pm 0,98$	9,45	$7,77 \pm 0,99$	7,76
50	NT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	HT	$1,12 \pm 0,21$	1,02	$12,87 \pm 0,45$	12,71	$13,25 \pm 0,50$	13,11	$12,85 \pm 0,34$	12,66	$12,87 \pm 0,84$	12,97
60	NT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	HT	$1,19 \pm 0,21$	1,19	$10,23 \pm 0,55$	10,23	$9,82 \pm 1,32$	9,08	$9,20 \pm 1,32$	8,56	$9,59 \pm 0,72$	9,67
70	NT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	HT	$1,17 \pm 0,20$	1,12	$12,69 \pm 1,47$	12,31	$12,26 \pm 2,19$	12,12	$10,83 \pm 3,09$	3,79	$10,98 \pm 2,33$	10,30

Tabelle 5.6: arterielles Laktat in mmol/l, Darstellung der Mittelwerte \pm Standardabweichung beider Temperaturgruppen (T) NT und HT und den unterschiedlichen Klemmzeiten für den Messpunkte (P) Grundwert (gw), kurz vor Klemmenentfernung (0) und ein, zwei und drei Stunden nach Klemmenentfernung (1,2,3), Median ist durch das Symbol [|] abgetrennt, *signifikant ($p<0,05$) im Vergleich zum Grundwert für NT- und HT-Gruppe, °signifikant ($p<0,05$) für HT-Gruppe im Vergleich zur NT-Gruppe [-]=Versuch für diese Klemmzeit in dieser Gruppe nicht durchgeführt

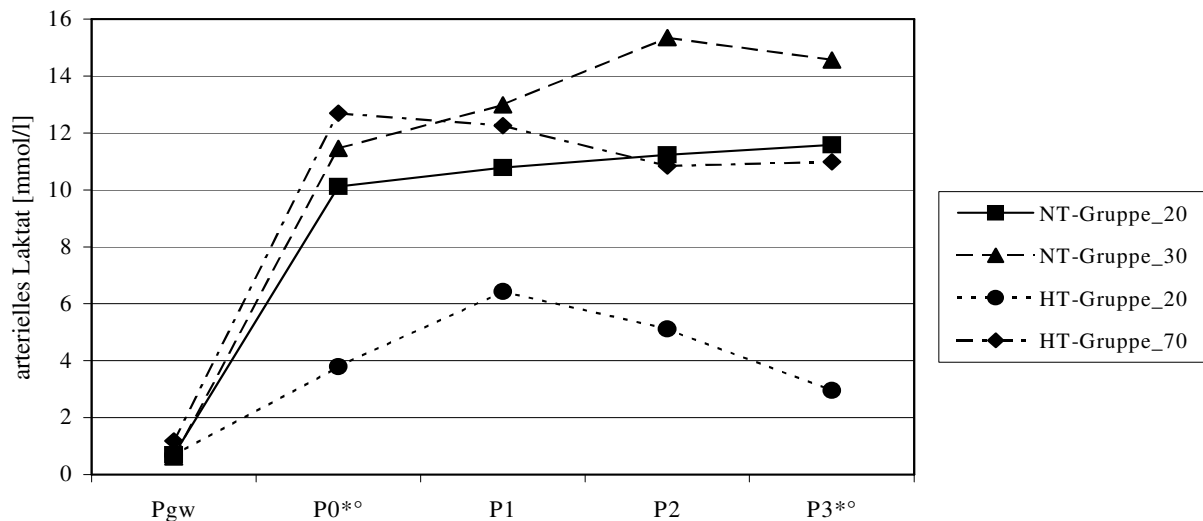


Diagramm 5.5: arterielles Laktat in mmol/l, Darstellung der Mittelwerte für die Gruppen mit unauffälliger motorischer Funktion (NT-20 und HT-20) und vollständiger Paraplegie (NT-30 und HT-70) für die Messpunkte (P) Grundwert (gw), kurz vor Klemmenentfernung (0) und ein, zwei und drei Stunden nach Klemmenentfernung (1,2,3), *signifikant ($p<0,05$) im Vergleich zum Grundwert für NT- und HT-Gruppe, °signifikant ($p<0,05$) für HT-Gruppe im Vergleich zur NT-Gruppe

Die Laktatwerte der Gruppen mit hypothermer Protektion erfahren ebenfalls einen Anstieg bei prolongierender Klemmzeit und bleiben auch zum Ende des Experimentes auf einem hohen

Niveau. Bedeutung erlangt die Tatsache, dass dies in der NT-Gruppe bereits bei einer Klemmzeit von 20 Minuten passiert und unter hypothermen Bedingungen erst ab einem Ischämiezeitraum von 50 Minuten. Im Vergleich ist in der HT-Gruppe auch bei längeren Klemmzeiten und hohen Laktatwerten noch einen Abwärtstrend nach zuvor erlangten Höchstwerten erkennbar. Außerdem werden unter hypothermen Bedingungen die Höchstwerte der NT-Gruppe zu keinem Zeitpunkt erreicht.

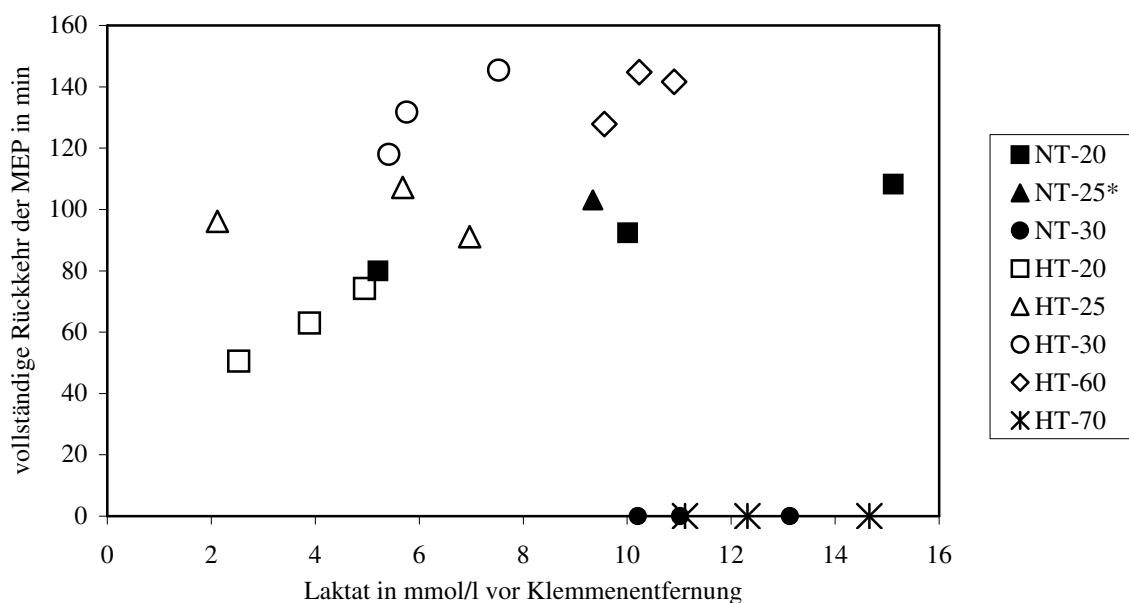


Diagramm 5.6: Korrelation des arteriellen Laktats und vollständiger MEP-Rückkehr in Abhängigkeit von Gruppe und Klemmzeit, Darstellung beider Temperaturgruppen und Ischämiezeiten 20, 25, 30, 60 und 70 min, *Rückkehr der MEP in 1 von 3 Tieren

Kein Tier kann den Laktatspiegel während der dreistündigen Observierung auf Ausgangswerte senken. Bei beiden Temperaturgruppen ist eine Signifikanz zwischen Grundwert und Messendpunkt nachweisbar (P3: NT-Gruppe: $p=0,021$, HT-Gruppe: $p=0,001$, Wilcoxon-Test). Vergleicht man die Klemmzeiträume beider Temperaturgruppen, in denen alle Tiere pathologische neurologische Funktionen aufweisen (NT-30 min und HT-70 min) so sind an P0 und P3 keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Laktatwert zu verzeichnen.

Setzt man in beiden Gruppen die Rückkehr der motorisch evozierten Potentiale ins Verhältnis mit den dazugehörigen Laktatwerten kurz bevor die Aorta wieder eröffnet wird, so findet man eine positive Korrelation der Laktatwerte mit der Zeitspanne zur vollständigen Rückkehr der MEP. Das bedeutet, je höher der Laktatwert zu diesem Zeitpunkt, umso länger brauchen die Potentiale um auf Ausgangswerte zurückzukehren.

Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass unter Produktion von höheren Laktatspiegeln unter Normothermie ein größerer neurologischer Schaden entsteht. Der Grad der Schädigung korreliert mit diesen Werten. Hypothermie schützt das neurologische Gewebe besonders bei kurzen Ischämiezeiten.

5.1.6 Postoperative neurologische Funktion

Die postoperative neurologische Funktion korreliert mit der Rückkehr von motorischen Potentialen, das bedeutet das jedes Tier, bei welchem im Versuchsverlauf die MEP wieder nachgewiesen werden können, am postoperativen Tag motorische Funktionen zeigt. Zum anderen besteht, wie zuvor schon beschrieben, eine Korrelation mit der Höhe der registrierten Laktatwerte.

Alle Tiere mit einer Klemmzeit von 20 Minuten unter Normothermie bzw. alle Tiere mit einer Klemmzeit bis zu 50 Minuten unter hypothermen Bedingungen zeigen normale neurologische Funktionen am ersten postoperativen Tag (*Tarlov-Score*: 4) und halten dieses Niveau in den folgenden zwei Tagen der Observierungsperiode.

Zwei von drei Tieren, bei denen unter normothermen Bedingungen die Aorta für 25 Minuten okkludiert wird, können am poT1 keine motorischen Fähigkeiten aufweisen (*Tarlov-Score*: 0) und finden auch keine Verbesserung im Laufe der restlichen Beobachtungszeit. Bei einem Tier können jedoch am ersten postoperativen Tag normale Bewegungen (*Tarlov-Score*: 4) beobachtet werden. Jedes Tier der NT-Gruppe mit 30-minütiger Okklusion der Aorta weist ab dem ersten Observierungstag Paraplegie auf (*Tarlov-Score*: 0) und erfährt keine Verbesserung ihrer motorischen Fähigkeiten in den folgenden Observierungstagen.

Die drei Tiere, die unter hypothermen Bedingungen ein Ischämiezeit von 60min erfahren, weisen am ersten postoperativen Tag normale motorische Funktionen auf (*Tarlov-Score*: 4), entwickeln aber eine Paraplegie 24 bis 48 Stunden nach dem Eingriff (*Tarlov-Score*: 0). Diese verzögert einsetzende Paraplegie zeigt in nur einem der Tiere eine Verbesserung am poT3 (*Tarlov-Score*: 2).

Keines der drei Tiere der HT-Gruppe, welches eine Klemmzeit von 70 Minuten erfährt, erlangt postoperativ motorische Funktionen (*Tarlov-Score*: 0). Diese Werte sind in der Tabelle unter 5.1.3 aufgelistet.

5.2 Experiment 2

5.2.1 Mortalität

Alle Tiere dieser Studie überlebten den operativen Eingriff und die drei folgenden Observierungstage. Hämodynamische Regulierungen wurden durch die Substitution von saliner Lösung verwirklicht, auf pharmakologische Intervention wurde verzichtet.

5.2.2 Vergleichbarkeit der Gruppen

Es zeigen sich keine Unterschiede bezüglich präoperativen Gewicht (A: $20,0 \pm 0,8$ kg, B: $19,6 \pm 0,6$ kg, C: $19,9 \pm 0,9$ kg) und Alter (A: $11,6 \pm 0,6$ Wochen, B: $11,9 \pm 0,4$ Wochen, C: $11,5 \pm 0,7$ Wochen).

P	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	60	90	55	86	124	117	97	56	74	79	66	62
	62	64	59	73	131	131	66	68	62	55	51	70
	68	69	55	79	107	125	55	69	53	62	58	49
	75	88	62	81	110	119	68	60	61	72	70	54
	56	64	79	79	98	110	86	67	66	74	68	66
	72	71	76	96	112	104	73	79	78	62	66	53
MW	66	74	64	82*	114	118*°	74	67	66	67	63	59
Stabw	7	12	11	8	12	10	15	8	9	9	7	8
Med	65	70	61	80	111	118	71	68	64	67	66	58
B	74	-	-	91	110	124	79	60	57	61	72	67
	64	-	-	69	95	116	64	55	60	60	61	58
	47	-	-	82	104	106	65	70	55	49	58	60
	71	-	-	78	113	130	89	78	83	75	73	77
	76	-	-	74	120	111	62	54	50	58	64	63
	54	-	-	85	120	127	73	61	72	66	50	45
MW	64	-	-	80*	110	119*°	72	63	63	62	63	62
Stabw	12	-	-	8	10	10	11	9	12	9	9	11
Med	68	-	-	80	112	120	69	61	59	61	63	62
C	67	-	-	93	90	91	103	107	93	64	59	62
	52	-	-	76	76	60	79	74	79	77	68	53
	47	-	-	68	72	101	75	79	73	53	52	49
	72	-	-	80	87	92	92	84	68	58	54	68
MW	60	-	-	79	81	86	87	86	78	63	58	58
Stabw	12	-	-	10	9	18	13	15	11	10	7	9
Med	60	-	-	78	82	92	86	82	76	61	57	58

Tabelle 5.7: Mittlerer arterieller Druck in mmHg, Messpunkte [P] 1-12 der Gruppen A,B und C, Darstellung der Werte für jedes Tier sowie Mittelwerte [MW] der Gruppe, Standardabweichung [Stabw] und Median [Med], *signifikant ($p < 0,05$) zum Grundwert, °signifikant ($p < 0,05$) im Vergleich zu Kontrollgruppe

Die im Laufe des Experimentes auftretenden signifikanten Änderungen hinsichtlich hämodynamischer und metabolischer Werte, sind zu Versuchsende rückläufig, mit Ausnahme der arteriellen Laktatwerte.

Das Blutvolumen, welches den Tieren während der Phase der Aortenokklusion entnommen wird, beträgt in Gruppe A und B zwischen 300 und 400 ml. In Gruppe C wird keine Okklusion der Aorta vorgenommen.

Ausgangswerte des mittleren arteriellen Drucks messen zwischen 47 mmHg und 76 mmHg. Nach Platzieren der Klemme steigt der durchschnittliche arterielle Druck in den Gruppen A und B auf bis zu 131 mmHg an und unterscheidet sich somit in den beiden Gruppen bereits 30 s nach Klemmenplatzierung signifikant von den Ausgangsdrücken (P4: A: $p=0,027$, B: $p=0,046$, Wilcoxon-Test) und hält dieses Niveau über den gesamten Okklusionszeitraum (P6: A: $p=0,027$, B: $p=0,028$, Wilcoxon-Test). In Gruppe C erfolgt keine Aortenokklusion, es kann jedoch nach vergleichbarer 20 min Ischämiezeit (P6) ein Anstieg des MAD auf bis zu 101 mmHg beobachtet werden, ohne Nachweis von Signifikanzen. An diesem Punkt zeigt sich im Vergleich von Gruppe A sowie B mit C ein signifikanter Unterschied (P6: A/C: $p=0,010$, B/C: $p=0,010$, Mann-Whitney-Test). Nach 30 s Klemmzeit sind keine Signifikanzen zu beobachten.

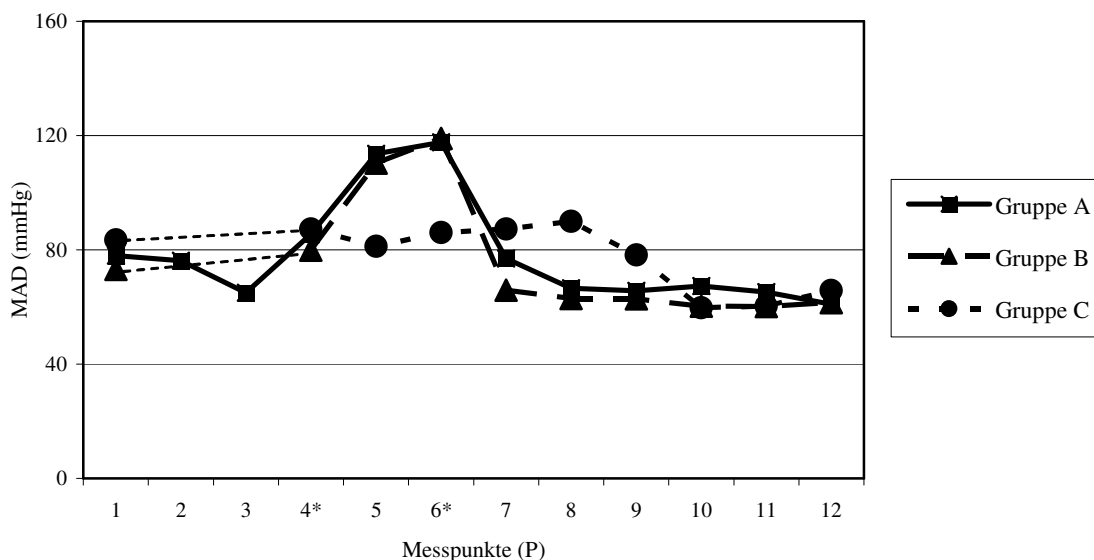


Diagramm 5.7: Mittlerer arterieller Druck (MAD) in mmHg, Darstellung der Mittelwerte für Gruppen A, B und C für die Messpunkte (P) 1-12, *signifikant ($p<0,05$) im Vergleich zu C und zum Ausgangswert für Gruppe A und B

Am Ende der Observierungsperiode registrierte Blutdrücke (P12) weisen in allen drei Beobachtungseinheiten keine signifikanten Unterschiede zu den Grundwerten sowie keinen Unterschied untereinander auf. Verdeutlicht wird dieser Zusammenhang in Diagramm 5.7.

Durch transurethrale Urinkatheter kann die Harnausscheidung permanent überwacht werden. Es wird in keinem der operierten Tiere eine pathologische Flüssigkeitsbilanzierung beobachtet.

5.2.3 Motorisch evozierte Potentiale

Auswertbare motorisch evozierte Potentiale können bei jedem Versuchstier mit einer Stimulationsspannung von 200-250 V registriert und aufgezeichnet werden.

P	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	100	57	62	0	0	0	0	0	0	0	5	0
	100	82	70	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	86	35	0	0	0	0	0	12	28	52	100
	100	100	90	25	0	0	0	0	0	75	100	100
	100	86	52	0	0	0	0	0	0	0	0	24
	100	100	100	31	0	0	0	25	30	62	68	76
MW	100	85	68	9*	0	0*	0	4	7	28	38	50
Stabw	0	16	24	15	0	0	0	10	12	34	42	48
Med	100	86	66	0	0	0	0	0	0	14	29	50
B	100	-	-	26	0	0	0	0	0	15	85	100
	100	-	-	73	0	0	0	0	12	20	70	100
	100	-	-	0	0	0	0	0	15	20	100	100
	100	-	-	0	0	0	0	0	0	9	100	100
	100	-	-	18	0	0	0	0	0	29	100	100
	100	-	-	78	0	0	0	0	0	22	0	0
MW	100	-	-	33*	0	0*	0	0	5	19	76	83°
Stabw	0	-	-	35	0	0	0	0	7	7	39	41
Med	100	-	-	22	0	0	0	0	7	20	93	100
C	100	-	-	100	100	91	91	100	100	100	100	100
	100	-	-	55	60	40	61	44	48	100	100	100
	100	-	-	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	100	-	-	66	52	100	90	100	100	100	100	100
MW	100	-	-	80	78	83	86	86	87	100	100	100
Stabw	0	-	-	23	26	29	17	28	26	0	0	0
Med	100	-	-	83	80	96	91	100	100	100	100	100

Tabelle 5.8: Motorisch evozierte Potentiale in % vom Grundwert, Messpunkte [P] 1-12 der Gruppen A,B und C, Darstellung der Werte für jedes Tier sowie Mittelwerte [MW] der Gruppe, Standardabweichung [Stabw] und Median [Med], *signifikant ($p < 0,05$) im Vergleich zum Grundwert, °signifikant ($p < 0,05$) im Vergleich zu Punkt 6 (Ende der Klemmzeit)

Tabelle 5.8 zeigt eine Auflistung der MEP bei jedem einzelnen Versuchstier der Gruppe A, B und C. In der Gruppe A und B kann 3 min nach Setzen der Gefäßklemme (P5) ein Verschwinden der MEP bei allen Tieren beobachtet werden, wobei bei bestimmten Tieren bereits nach 30 s

Ischämiezeit (P4) keine motorischen Potentiale mehr nachweisbar sind und sich zu diesem Zeitpunkt bereits ein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert aufzeigt (P4: A: $p=0,024$, B: $p=0,027$, Wilcoxon-Test). Keines der Tiere erfährt während der Okklusionsperiode eine Rückkehr der Potentiale. In Gruppe A treten die MEP zwischen 30 und 120 min wieder auf. In zwei Tieren auch erst nach 160 und 200 min (P11 und P12), erstgenannter Zeitpunkt der einzige Nachweis der MEP-Rückkehr bei diesem Tier bis zum Messende. In zwei Tieren erholen sich die Potentiale während der Messzeit auf Ausgangswertniveau, in einem Tier können sie bis zum Schluss nicht nachgewiesen werden.

In Gruppe B beginnen sich die Potentiale erst 60 min nach Klemmentfernung (P9) zu erholen, sind jedoch nach 120 min (P10) in allen Tieren nachweisbar. Sie betragen zum Messende (P12) bei fünf von sechs Tieren wieder 100% und sind die einzige Beobachtungseinheit mit signifikanter Rekonvaleszenz im intraoperativen Verlauf (P6/P12: $p=0,025$, Wilcoxon-Test). In einem der Tiere sind die Potentiale zum Zeitpunkt P10 nachweisbar, treten dann aber bis zum Ende der Observierungszeit nicht mehr auf. Im Vergleich von Gruppe A und B sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu den Zeitpunkten P4, P6 und P12 nachweisbar.

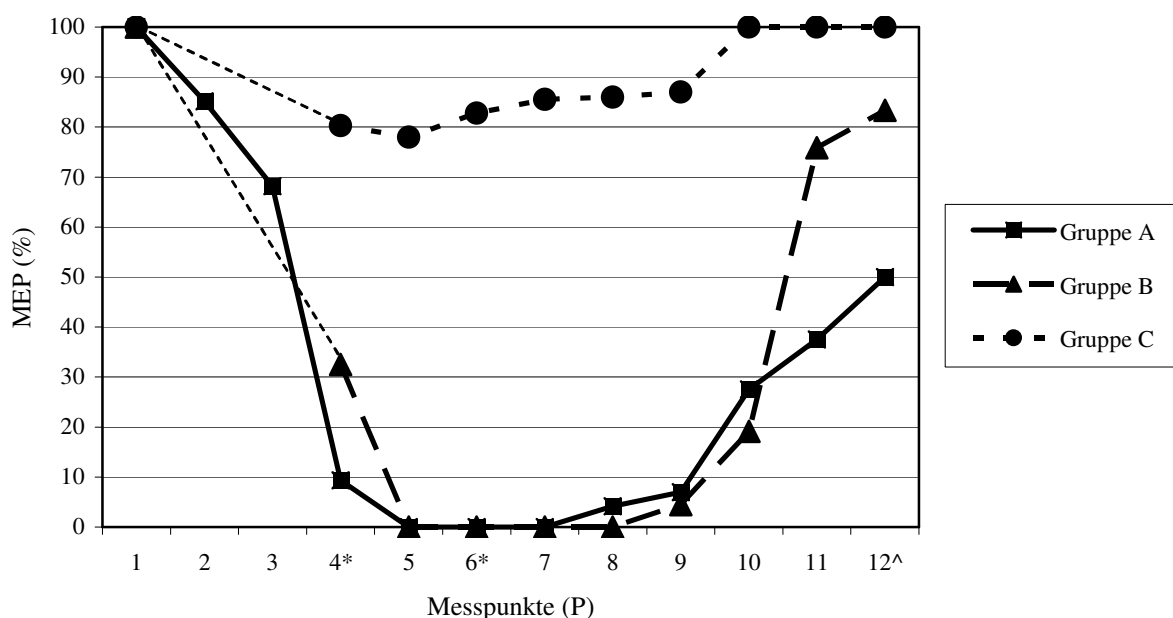


Diagramm 5.8: Motorisch evozierte Potentiale (MEP) in % vom Grundwert, Darstellung der Mittelwerte für Gruppen A, B und C für die Messpunkte (P) 1-12, *signifikant ($p<0,05$) im Vergleich zu C und zum Ausgangswert für Gruppe A und B, ^signifikant($p<0,05$) t im Vergleich zu Punkt 6 (Ende der Klemmzeit) für Gruppe B

Tiere der Gruppe C erfahren ausschließlich den Verschluss der vier kaudalen Lumbalgefäße. Bei zwei Tieren kann man bereits nach 30 Sekunden (P4) eine Abnahme der Potentiale auf bis zu 55% feststellen, welche sich auch erst nach 50 bzw. 140 min (Punkt 8 und 10) vollständig erholen. In einem Tier erfahren die Potentiale eine geringe Änderung (91%) 20 und 30 min nach Ligatur der Gefäße (Punkt 6 und 7), ein Tier weist keine Änderung der MEP auf. Nach 220 min (Punkt 12) sind bei allen Tieren die Potentiale zu 100% vorhanden. Es können im Versuchsverlauf bei dieser Beobachtungseinheit keine Signifikanzen aufgezeigt werden.

Veranschaulicht wird der Vergleich der Gruppen A und B mit C in Diagramm 5. 8.

Dieser Vergleich von Gruppe C mit den anderen beiden Beobachtungseinheiten weist Signifikanzen zum Ende der Okklusionsperiode auf (P6: A: $p=0,010$, B: $p=0,010$, Mann-Whitney-Test). In Gruppe A zeigt sich bereits eine Signifikanz zu Gruppe C 30 s nach Setzen der Gefäßklemme (P4: A: $p=0,010$, Mann-Whitney-Test). Zu Ende der operativen Beobachtungszeit (P12) sind trotz starker Abweichung der gemessenen Potentiale in Gruppe A keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Gruppen untereinander feststellbar.

7.2.4. Metabolische Werte

Im operativen Versuchsverlauf erfahren Werte, wie $p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$ und O_2 -Sättigung keine signifikanten Änderungen.

$p\text{CO}_2$ -Werte werden durch die Adjustierung des $p\text{O}_2$ zwischen 35 und 45 mmHg gehalten, zeigen in der Ischämieperiode einen Anstieg mit einem Maximum im postischämischen Verlauf. Zu Ende der operativen Überwachung zeigen die Werte wieder Ausgangswertniveau.

In Gruppe A werden durchgehend höhere $p\text{CO}_2$ -Werte aufgezeichnet, es lassen sich jedoch keine Signifikanzen nachweisen. $p\text{CO}_2$ -Werte steigen nicht über 51 mmHg an. Signifikanzen innerhalb und zwischen den drei Beobachtungseinheiten können nicht festgestellt werden.

Die Sauerstoffsättigung sinkt selbst unter ischämischen Bedingungen und Blutentnahme nie unter 98,7%. Weiterhin kann kein Zusammenhang zwischen Gruppenzugehörigkeit und Ausgangs- und Endwerten der Sättigung hergestellt werden.

Es ist ein deutlicher Abfall des pH-Wertes in allen drei Gruppen im Versuchsverlauf zu beobachten. Gruppe A zeigt nach Ligatur der lumbalen Gefäße bereits ein Absinken des pH-Wertes, welches sich unter zusätzlicher Aortenokklusion noch verstärkt und im Vergleich zu den anderen Beobachtungseinheiten in niedrigsten Werten resultiert.

	P	Gruppe A		Gruppe B		Gruppe C	
pO₂	1	322 ± 77	300	337 ± 70	316	349 ± 56	364
	2	334 ± 40	331	-	-	-	-
	3	322 ± 64	305	-	-	-	-
	4	329 ± 49	321	321 ± 75	313	331 ± 38	327
	5	327 ± 72	312	342 ± 72	359	337 ± 36	349
	6	325 ± 46	313	354 ± 80	344	335 ± 61	361
	7	332 ± 41	335	346 ± 39	354	327 ± 37	323
	8	343 ± 69	310	345 ± 43	358	335 ± 29	332
	9	334 ± 65	324	352 ± 36	356	335 ± 37	337
	10	330 ± 30	329	343 ± 39	359	328 ± 23	331
	11	330 ± 30	328	336 ± 39	335	320 ± 49	319
	12	321 ± 40	304	330 ± 30	333	319 ± 40	313
pCO₂	1	38,93 ± 4,05	39,17	39,38 ± 3,30	40,10	39,28 ± 1,74	39,55
	2	39,63 ± 3,49	38,60	-	-	-	-
	3	39,70 ± 3,74	39,80	-	-	-	-
	4	40,12 ± 2,55	39,80	40,48 ± 4,21	40,15	38,23 ± 2,39	39,45
	5	40,48 ± 4,97	39,19	40,10 ± 3,53	40,40	39,23 ± 2,39	38,90
	6	40,95 ± 3,10	40,40	40,47 ± 5,53	42,25	39,18 ± 3,04	38,35
	7	42,08 ± 8,21	42,29	41,33 ± 6,11	41,70	39,73 ± 3,14	39,35
	8	41,68 ± 5,21	40,59	41,57 ± 6,79	41,70	39,85 ± 3,44	39,60
	9	41,85 ± 4,85	41,48	41,07 ± 3,26	40,25	39,38 ± 2,87	39,10
	10	40,72 ± 7,31	39,51	40,63 ± 6,31	40,75	39,30 ± 5,22	39,85
	11	41,33 ± 5,46	39,22	41,07 ± 6,37	42,80	38,98 ± 2,14	39,45
	12	40,25 ± 4,99	39,38	40,68 ± 2,96	40,85	39,40 ± 5,95	38,34

Tabelle 5.9: CO₂-Partialdruck in mmHg (CO₂) und O₂-Partialdruck in mmHg (pO₂), Messpunkte [P] 1-12 der Gruppen A, B und C, Darstellung der Mittelwerte einer Gruppe ± Standardabweichung, Median ist durch das Symbol [|] abgetrennt

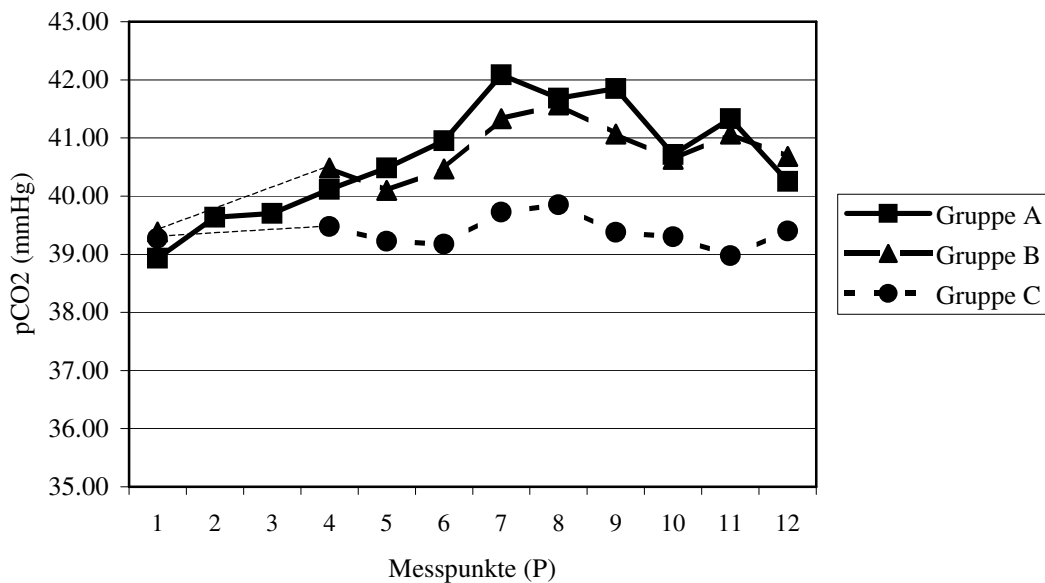


Diagramm 5.9: CO₂ -Partialdruck in mmHg (pCO₂), Darstellung der Mittelwerte für Gruppen A, B und C und für die Messpunkte (P) 1-12

Es kann bereits nach 30 s Klemmzeit ein signifikanter Unterschied zum Grundwert nachgewiesen werden (P4: $p=0,046$, Wilcoxon-Test).

Tiere der Gruppe B erfahren ebenfalls unter ischämischen Bedingungen einen abrupten Abfall der pH-Werte, dem Kurvenverlauf von Gruppe A folgend, die aber ein höheres Niveau beibehalten.

	P	Gruppe A		Gruppe B		Gruppe C	
pH	1	7,45 ± 0,04	7,45	7,45 ± 0,08	7,47	7,45 ± 0,05	7,44
	2	7,43 ± 0,03	7,44	-	-	-	-
	3	7,43 ± 0,02	7,43	-	-	-	-
	4	7,43 ± 0,03*	7,43	7,44 ± 0,05	7,44	7,44 ± 0,06	7,43
	5	7,42 ± 0,03	7,42	7,43 ± 0,05	7,44	7,44 ± 0,03	7,44
	6	7,41 ± 0,02*	7,41	7,40 ± 0,03	7,42	7,44 ± 0,05	7,45
	7	7,40 ± 0,02	7,39	7,40 ± 0,03	7,39	7,44 ± 0,05	7,44
	8	7,42 ± 0,05	7,41	7,42 ± 0,05	7,44	7,44 ± 0,05	7,43
	9	7,44 ± 0,03	7,43	7,43 ± 0,04	7,43	7,45 ± 0,02	7,45
	10	7,45 ± 0,05	7,44	7,44 ± 0,04	7,45	7,45 ± 0,04	7,46
	11	7,46 ± 0,04	7,45	7,45 ± 0,05	7,46	7,46 ± 0,03	7,45
	12	7,46 ± 0,02	7,46	7,45 ± 0,05	7,46	7,46 ± 0,04	7,46
Hb	1	9,63 ± 0,56	9,55	9,68 ± 0,75	9,70	9,68 ± 0,67	9,55
	2	9,47 ± 0,66	9,35	-	-	-	-
	3	9,33 ± 0,61	9,25	-	-	-	-
	4	9,22 ± 0,50*°	9,20	9,52 ± 0,79*	9,50	9,58 ± 0,75	9,45
	5	8,98 ± 0,45	8,89	9,28 ± 0,85	9,30	9,48 ± 0,67	9,35
	6	8,78 ± 0,58*°	8,65	9,05 ± 0,88*	8,85	9,30 ± 0,50	9,20
	7	9,18 ± 0,77	9,04	9,27 ± 0,70	9,10	9,40 ± 0,75	9,35
	8	9,37 ± 0,75	9,15	9,47 ± 0,72	9,45	9,50 ± 0,54	9,45
	9	9,45 ± 0,65	9,35	9,57 ± 0,74	9,55	9,65 ± 0,66	9,60
	10	9,50 ± 0,43	9,40	9,58 ± 0,63	9,70	9,63 ± 0,74	9,55
	11	9,53 ± 0,58	9,40	9,58 ± 0,60	9,65	9,68 ± 0,66	9,65
	12	9,60 ± 0,59	9,45	9,63 ± 0,67	9,80	9,70 ± 0,71	9,75
Hkt	1	29,00 ± 2,28	28,50	29,00 ± 2,45	29,00	29,00 ± 2,16	28,50
	2	28,17 ± 2,23	28,00	-	-	-	-
	3	27,00 ± 1,79	26,50	-	-	-	-
	4	25,67 ± 2,50*°	25,33	28,33 ± 2,42*	28,00	28,50 ± 2,08	28,50
	5	24,83 ± 1,94	24,42	27,00 ± 2,19	27,50	28,00 ± 2,16	27,50
	6	23,50 ± 1,38*°	23,25	25,50 ± 2,26*	26,00	27,00 ± 2,16*	26,50
	7	25,50 ± 1,97	25,00	26,83 ± 2,79	26,50	27,50 ± 2,65	27,00
	8	26,67 ± 1,75	26,00	27,67 ± 3,14	27,50	28,25 ± 2,87	27,50
	9	27,50 ± 1,38	27,00	27,83 ± 3,31	27,50	28,25 ± 2,22	28,00
	10	27,50 ± 2,26	27,00	28,33 ± 2,94	28,00	28,75 ± 2,36	28,00
	11	28,33 ± 2,88	27,50	28,83 ± 1,60	29,00	29,25 ± 1,50	29,00
	12	28,67 ± 2,42	27,50	29,17 ± 2,32	29,50	29,00 ± 1,63	29,00

Tabelle 5.10: pH-Wert (pH), Hämoglobin (Hb) in g/dl sowie Hämatokrit (Hkt) in %, Messpunkte (P) 1-12 der Gruppen A, B und C, Darstellung der Mittelwerte ± Standardabweichung, Median ist durch das Symbol [|] abgetrennt, *signifikant ($p<0,05$) im Vergleich zum Grundwert, °signifikant ($p<0,05$) im Vergleich zu Gruppe B und Kontrollgruppe

Gruppe C erfährt durch Ligatur der Lumbalarterien ein geringes Absinken der pH-Werte. In den beiden letztgenannten Gruppen können keine signifikanten Unterschiede zum Ausgangswert nachgewiesen werden. Trotz deutlicher Unterschiede zwischen den drei Beobachtungseinheiten zu den einzelnen Messzeitpunkten, ergeben sich keine Signifikanzen. Nach Klemmenentfernung erfahren die Werte von den Tieren der Gruppen A und B einen steilen Anstieg. Und auch in Gruppe C erholen sich die Werte trotz bestehender Ligatur der Lumbalarterien.

Deutlich ist ein Anstieg des pH-Wertes zu Ende des Versuchs über das Ausgangswertniveau in Gruppe A und C. Da die Werte normwertig sind, wird diesem Umstand wenig Bedeutung beigemessen. Es erfolgte zu keinem Zeitpunkt eine pharmakologische Intervention, so dass dieses Phänomen am ehesten auf respiratorische Regulierungen zurückzuführen ist.

Die pH-Werte der Gruppe A nach insgesamt 45min Ligatur der unteren Lumbalarterien (P3) im Vergleich mit dem Äquivalent von Gruppe C (P8), zeigt trotz sequentieller Ligatur in A einen steileren Abfall der pH-Werte und ein niedrigeres pH-Niveau als in C. In letzterer Beobachtungseinheit zeigt sich zu diesem Zeitpunkt schon wieder ein Rückgang der sauren Verhältnisse. In A lässt sich an diesem Zeitpunkt durch leichten Anstieg der Werte direkt nach erfolgter Klemmensetzung nur erahnen. Verdeutlicht werden diese Zusammenhänge im folgenden Diagramm (5.10).

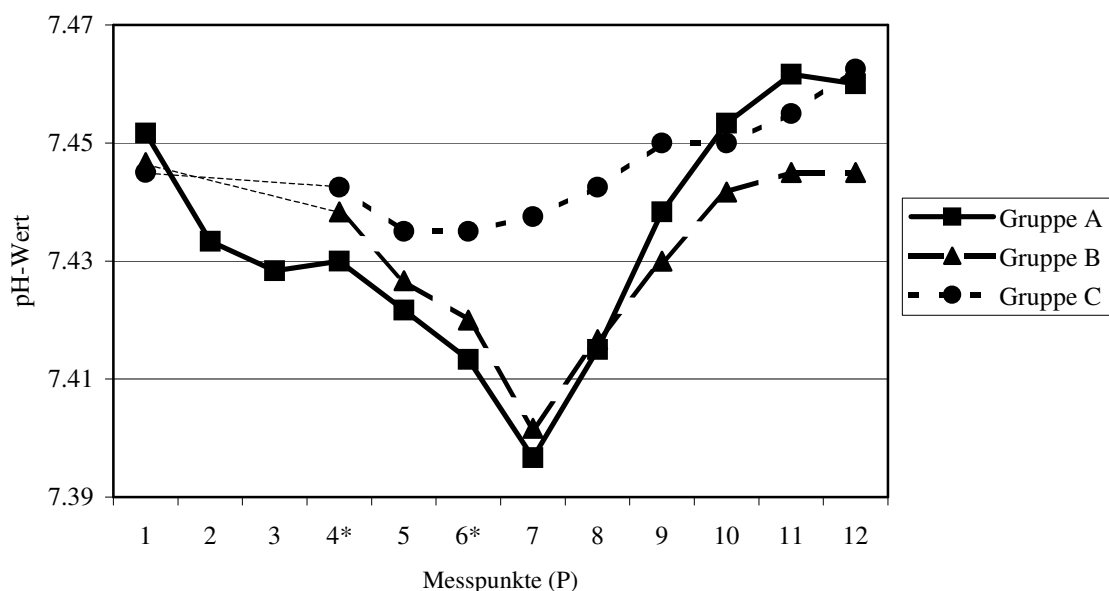


Diagramm 5.10: pH-Wert, Darstellung der Mittelwerte für die Gruppen A, B und C und die Messpunkte (P) 1-12, *signifikant ($p < 0,05$) im Vergleich zum Grundwert für Gruppe A

Durch Entnahme von Blutvolumen während der Klemmperiode ergeben sich deutliche Schwankungen des Hämoglobins im Versuchsverlauf. In Gruppe A wird der Blutdruck bereits vor Klemmensetzung eine korrigiert, sichtbar in dem kontinuierlichen Abfall des Hämoglobins schon vor Klemmensetzung. Bereits 30s nach Okklusion der Aorta ist in Gruppe A und B ein signifikanter Unterschied des Hämoglobins zum Ausgangswert zu verzeichnen (P4: A: $p=0,027$, B: $p=0,043$, Wilcoxon-Test) der sich im Laufe der Ischämieperiode noch verstärkt (P4/P6: A: $p=0,027$, B: $p=0,026$, Wilcoxon-Test).

Ein Absinken der Werte auf bis zu 7,9 g/dl während der Ischämiephase wird von den Tieren gut toleriert. In Gruppe A sind im Vergleich durchgehend niedrigere Hämoglobinwerte zu verzeichnen, am prägnantesten unter Okklusion der Aorta (P4: A/B: $p=0,026$, A/C: $p=0,010$, Mann-Whitney-Test). Nach Klemmenentfernung erfolgt durch Rückgabe des entnommenen Blutvolumens in Gruppe A und B ein allmählicher Anstieg der Hämoglobinwerte auf Ausgangswertniveau. Gruppe C erfährt trotz unterbliebener Blutentnahme ein Absinken des Hämoglobins, jedoch treten innerhalb dieser Beobachtungseinheit keine signifikanten Unterschiede auf. Am Ende der operativen Beobachtungszeit (P12) können bezüglich des Hämoglobins Ausgangswertbedingungen verzeichnet werden, es sind signifikante Unterschiede zwischen den Beobachtungseinheiten nachzuweisen.

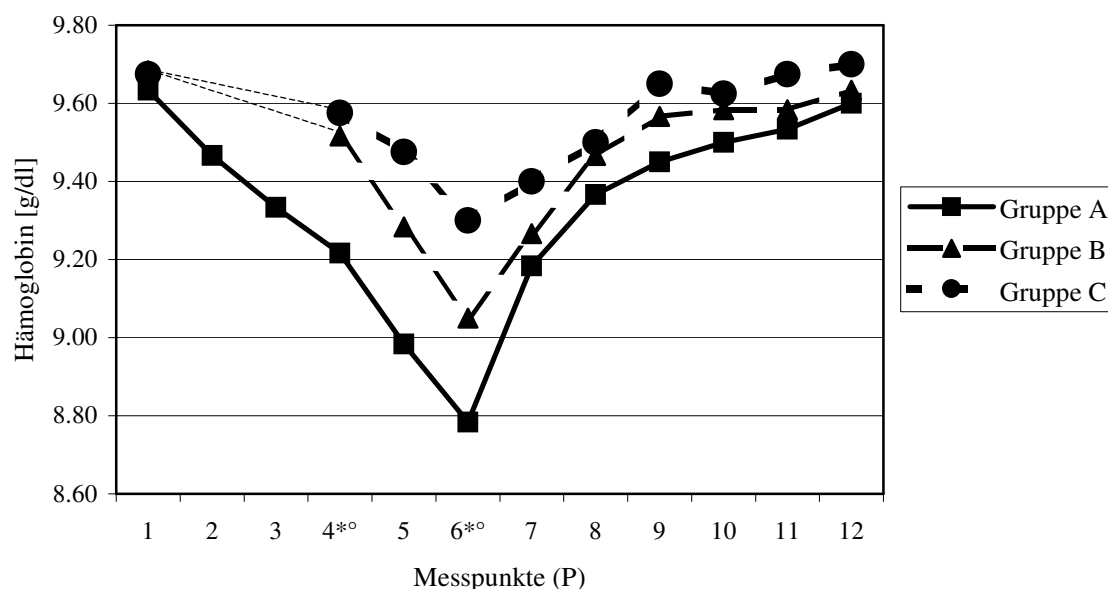


Diagramm 5.11: Hämoglobin in g/dl, Darstellung der Mittelwerte für die Gruppen A, B und C und die Messpunkte (P) 1-12, *signifikant ($p<0,05$) im Vergleich zum Grundwert für Gruppe A und B, °signifikant ($p<0,05$) im Vergleich zu Gruppe B und C für Gruppe A

Registrierte Hämatokritwerte verhalten sich ähnlich wie oben beschriebene Hämoglobinverhältnisse. Nach anfänglich steilen Abfall ist in Gruppe A bereits 30 s nach Setzen der Aortenklemme ein signifikanter Unterschied des Hämatokrits zum Ausgangswert zu verzeichnen (P4: A: $p=0,027$, Wilcoxon-Test), der sich im Laufe der Ischämieperiode noch verstärkt (P4/P6: A: $p=0,027$, Wilcoxon-Test). In Gruppe B zeigt sich bei geringer Reduktion ein signifikanter Unterschied erst kurz vor Klemmenentfernung (P6: B: $p=0,024$, Wilcoxon-Test). Ein Absinken der Werte auf bis zu 23,5% während der Ischämiephase erfährt gute Toleranz. In Gruppe A sind im Vergleich durchgehend niedrigere Hämatokritwerte zu verzeichnen, signifikant während der Aortenokklusion (P4: A/B: $p=0,009$, A/C: $p=0,019$, P6: A/C: $p=0,010$, Mann-Whitney-Test). Nach Wiederherstellung des Körperkreislaufes erfolgt durch die Rückgabe des entnommenen Blutvolumens in Gruppe A und B ein allmählicher Anstieg des Hämatokrits auf Ausgangswertniveau. Gruppe C erfährt trotz der Unterlassung blutdruckregulierender Maßnahmen ein Absinken des Hämatokritwertes, jedoch treten innerhalb dieser Beobachtungseinheit keine signifikanten Unterschiede auf. Zum Versuchsende (P12) sind keine signifikante Unterschiede zwischen den Beobachtungseinheiten mehr nachzuweisen, es können Ausgangswertbedingungen bezüglich des Hämatokrits beobachtet werden.

Der Parameter mit der größten intraoperativen Veränderung ist der arterielle Laktatwert. Aufgelistet sind die einzelnen Werte unter Tabelle 5.11.

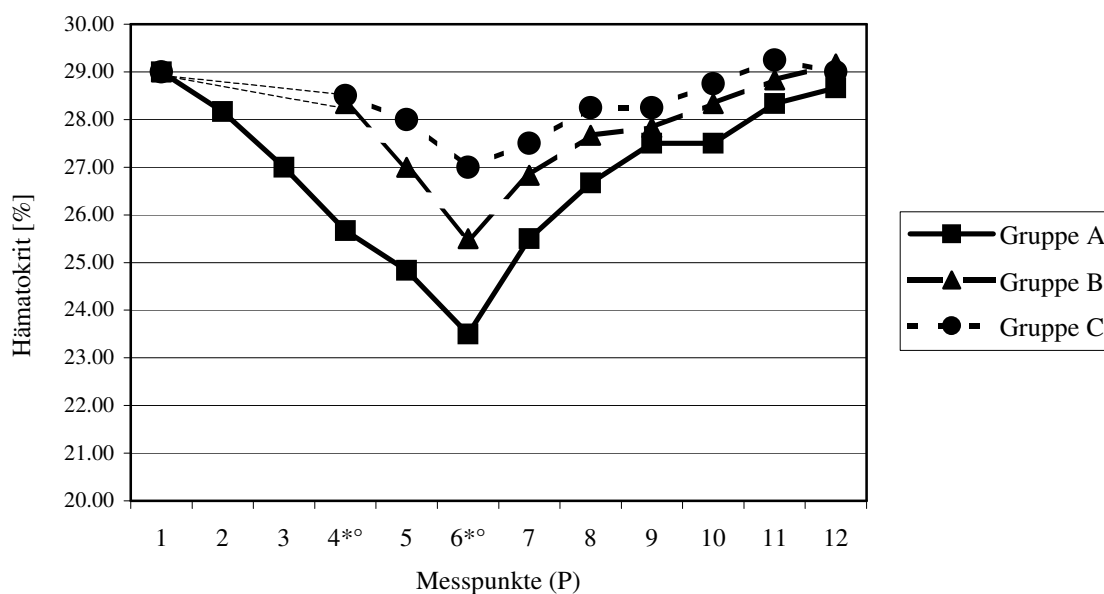


Diagramm 5.12: Hämatokrit in %, Darstellung der Mittelwerte für die Gruppen A, B und C und die Messpunkte (P) 1-12, *signifikant ($p<0,05$) im Vergleich zum Ausgangswert für Gruppe A, B und C (nur Punkt 6), °signifikant ($p<0,05$) im Vergleich zu Gruppe B und C für Gruppe A

Der Laktatwert korreliert mit der Rückkehr der motorisch evozierten Potentiale und besitzt gewisse Voraussagekraft auf postoperative neurologische Funktionen.

Die arteriellen Laktatwerte erfahren in den Gruppen A und B bereits 30 s nach Setzen der Gefäßklemme einen signifikanten Anstieg (P4: A: $p=0,028$, B: $p=0,028$, Wilcoxon-Test), der sich im Laufe der 20 min Klemmzeit noch verstärkt (P4/P6: A: $p=0,028$, B: $p=0,028$, Wilcoxon-Test). Tiere der Gruppe C weisen ebenfalls bereits nach 30 s Ligatur eine Erhöhung des arteriellen Laktatwerts auf, es sind jedoch keine Signifikanzen nachgewiesen.

Die Laktatwerte der Gruppe A und B folgen nach Klemmenöffnung einem weiteren Aufwärtstrend, durch Aufnahme der sauren Valenzen aus der unteren Körperhälfte in den Blutkreislauf. Dauert es in erstgenannter Beobachtungseinheit 120 min bis es zu einem Abfall der Werte kommt, zeigt Gruppe B bereits nach 60 min eine Verringerung zuvor erreichter Höchstwerte. Trotzdem schafft es keine der beiden Gruppen die Laktatwerte im postoperativen Beobachtungszeitraum auf Ausgangswertniveau zurückzubilden (P12/P1: A: $p=0,028$, B: $p=0,028$, Wilcoxon-Test). Bei Tieren der Gruppe C normalisieren sich die Laktatverhältnisse nach einem anfänglichen Aufwärtstrend bereits 30 min nach Ligatur der Lumbalgefäße und zeigen zu Versuchsende keine Signifikanz zum Ausgangswert.

P	Gruppe A		Gruppe B		Gruppe C	
1	$1,12 \pm 0,55$	1,13	$1,23 \pm 0,33$	1,34	$0,90 \pm 0,14$	0,97
2	$1,51 \pm 0,58$	1,42	-	-	-	-
3	$1,82 \pm 0,69$	1,62	-	-	-	-
4	$2,45 \pm 1,18^*$	2,22	$1,75 \pm 0,63^*$	1,63	$1,43 \pm 0,76$	1,29
5	$3,10 \pm 1,39$	3,02	$2,32 \pm 0,87$	2,10	$1,95 \pm 1,09$	1,56
6	$4,33 \pm 2,56^*$	3,97	$3,31 \pm 1,62^*$	2,97	$2,74 \pm 1,37$	2,57
7	$6,58 \pm 2,91$	5,89	$6,01 \pm 1,13$	6,06	$3,04 \pm 1,36$	3,28
8	$7,75 \pm 2,62$	7,03	$6,52 \pm 2,39$	6,35	$2,73 \pm 1,21$	2,98
9	$8,40 \pm 2,03$	7,95	$6,40 \pm 2,33$	6,83	$2,23 \pm 0,99$	2,35
10	$8,16 \pm 2,51$	7,20	$5,98 \pm 2,47$	6,10	$1,90 \pm 0,87$	1,86
11	$7,84 \pm 2,36$	6,93	$5,16 \pm 1,77$	5,63	$1,39 \pm 0,51$	1,30
12	$7,54 \pm 2,39^{*^{\circ}}$	6,05	$4,55 \pm 1,72^{*^{\circ}}$	5,07	$1,13 \pm 0,41$	1,04

Tabelle 5.11: arterielles Laktat in mmol/l, Messpunkte (P) 1-12 der Gruppen A,B und C, Darstellung der Mittelwerte einer Gruppe \pm Standardabweichung, Median ist durch das Symbol [|] abgetrennt, *signifikant ($p<0,05$) zum Grundwert, $^{\circ}$ signifikant ($p<0,05$) im Vergleich zu Kontrollgruppe

Die höchsten Laktatwerte sind in Gruppe A zu registrieren. In dieser Beobachtungseinheit fällt weiterhin auf, dass bei den Tieren mit vergleichsweise geringen Laktatwerten bis zu 6,87 mmol/l die MEP zu Versuchsende (P12) bis zu 100% nachweisbar sind. Bei den beiden übrigen Tieren ergeben sich deutlich höhere Werte (bis 11,32 mmol/l), ohne Rückkehr der MEP.

Der Kurvenverlauf von Gruppe B ähnelt dem von A auf einem niedrigeren Niveau. Weiterhin fällt auf, dass kein Tier zu Versuchsende (P12) Laktatwerte höher 6,39 mmol/l zeigt und bis auf

eine Ausnahme die MEP zu diesem Zeitpunkt vollständig zurückgekehrt sind. Trotz des vorher gesicherten Trends, dass ein minimaler Laktatwert für eine Erholung der MEPs spricht, zeigt ein Tier mit vergleichsweise niedrigem Laktatwert keine Erholung der MEPs.

Gruppe C zeigt durchweg die niedrigsten Laktatwerte mit 100%-iger Erholung der MEP in jedem Versuchstier. Zu Versuchsende (P12) weist Gruppe A die höchsten Laktatwerte auf, mit signifikantem Unterschied zu den beiden anderen Beobachtungseinheiten (A/B: $p=0,015$, A/C: $p=0,010$, Mann-Whitney-Test). Es besteht weiterhin eine Signifikanz zwischen B und C zu diesem Zeitpunkt (P12: B/C: $p=0,010$, Mann-Whitney-Test).

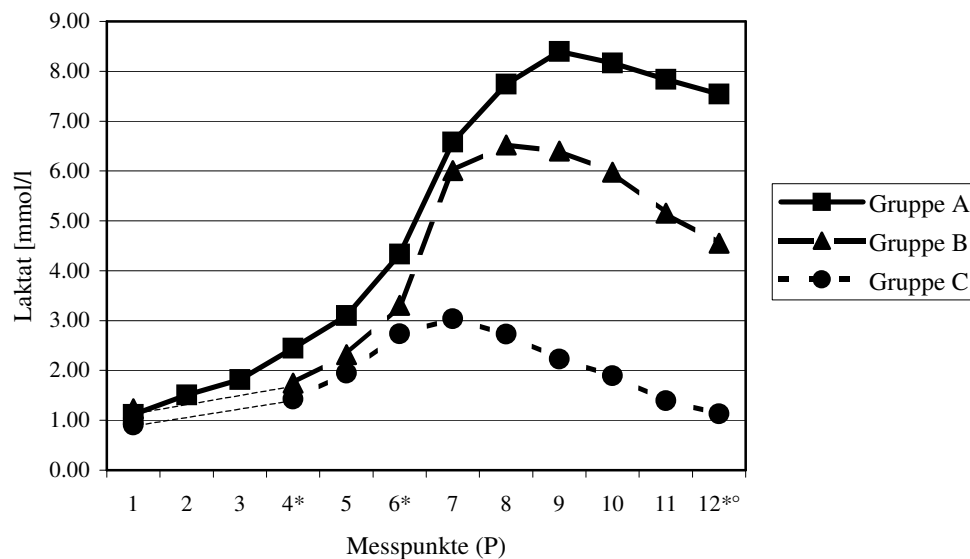


Diagramm 5.13: arterielles Laktat in mmol/l, Darstellung der Mittelwerte für die Gruppen A, B und C und die Messpunkte (P) 1-12, *signifikant ($p<0,05$) im Vergleich zum Grundwert für Gruppe A und B, °signifikant ($p<0,05$) zur Kontrollgruppe für Gruppe A und B

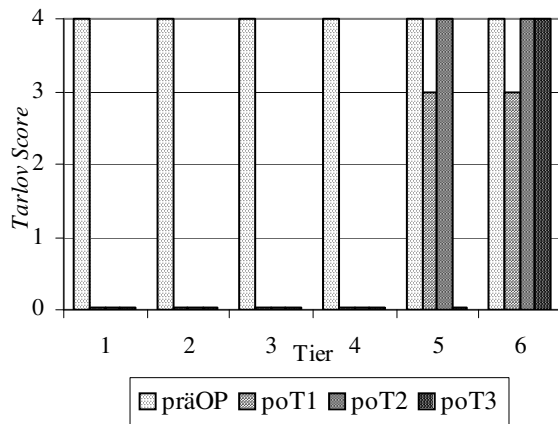
Bei keinem Tier der drei Untersuchungseinheiten kann im Verlauf der postoperativen Beobachtung Laktatwerte von Ausgangswertniveau nachgewiesen werden.

7.2.5. Postoperative neurologische Funktion

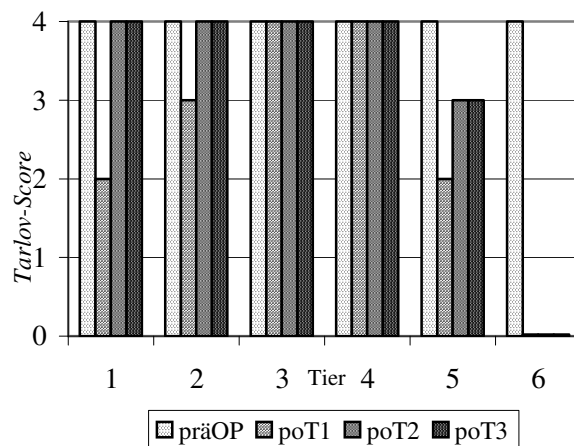
Die postoperative neurologische Funktion, verdeutlicht durch den *Tarlov-Score*, wird für jedes einzelne Tier unter Tabelle 5.12 aufgelistet, zugehörig die Zeitdauer bis zur Rückkehr der MEP sowie die Potentialableitung und der Laktatwert zum Ende des Beobachtungszeitraumes.

Die Rückkehr von motorischen Potentials korreliert mit der postoperativen neurologischen Funktion. Das heißt, jedes Tier, bei welchem im Versuchsverlauf die MEP nicht wiederkehren,

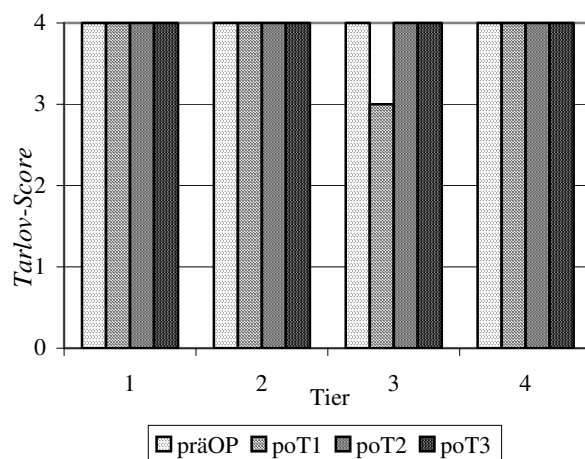
Gruppe A



Gruppe B



Gruppe C



zeigt am ersten postoperativen Tag keine motorische Funktion. Zum anderen besteht eine Korrelation mit der Höhe der registrierten Laktatwerte. Alle Tiere haben am Operationstag eine unauffällige Motorik. In Gruppe A ist in 4 von 6 Tieren am ersten postoperativen Tag eine Paraplegie zu diagnostizieren, welche auch in den darauffolgenden Tagen keine Besserung zeigt. Ein Tier hat bis zum poT2 einen *Tarlov-Score* von 4, zeigt aber am letzten Beobachtungstag ebenfalls eine Paraplegie.

Lediglich ein Tier kann mit normalem motorischen Fähigkeiten an poT3 registriert werden. Bemerkenswert ist, dass die einzigen Tiere, bei denen die MEP bis zu 100% wiederkehren keinerlei Regeneration der Motorik zeigen, wohingegen das Tier mit unauffälliger Neurologie eine Erholung der MEP von 76% aufweist. Der Beginn der MEP-Erholung ist postischämisch nach 25 min nachzuweisen. 24% MEP-Erholung hat das Tier dessen Motorik bis zum zweiten postoperativen Tag unauffällig ist.

Diagramm 5.14: postoperative neurologische Funktion in adaptierten *Tarlov-Score*, Darstellung jedes Tieres der Gruppen A, B und C an präOP sowie poT 1-3.

Die beiden Tiere mit keinerlei Regeneration der Motorik zeigen in dieser Gruppe die vergleichsweise höchsten Laktatwerte. In einem der Tiere tritt eine kurze Wiederkehr der MEP nach 160 min zu 5% auf, bei dem anderen sind sie während der gesamten postischämischen Beobach-tungszeit nicht nachweisbar.

In Gruppe B finden sich fünf von sechs Tieren mit unauffälliger Motorik am poT3. In diesen fünf Tieren sind am Ende des postischämischen Messzeitraums die MEP vollständig zurückgekehrt. Es werden Laktatwerte bis 6,39 mmol/l aufgezeichnet. Der Beginn der MEP-Erholung ist zwischen 50 und 110 min nach Klemmenöffnung nachweisbar.

Das paraplege Tier hat noch während der postoperativen Messzeit eine MEP-Rückkehr von 22% bei 120 min, danach sind keine Potentiale mehr messbar.

Postoperativ zeigen sich zu keinem Zeitpunkt motorische Fähigkeiten. Nicht nachvollziehbar ist die Tatsache, dass dieses Tier in dieser Gruppe den niedrigsten Laktatwert zeigt.

Gruppe C weist bei jedem Tier einen unauffälligen neurologischen Befund am letzten Beobachtungstag auf. Am Ende des Beobachtungszeitraumes sind die MEP ebenfalls bei jedem Tier zu 100% nachweisbar. Laktatwerte zeigen einen Rückgang auf Ausgangswertniveau.

Gruppe	Tier	präOP	poT1	poT2	poT3	Beginn MEP Rückkehr (min)	MEP P12 (in %)	Laktat P12 (in mmol/l)
A*°	1	4	0	0	0	160	0	9,56
	2	4	0	0	0	Ø	0	11,32
	3	4	0	0	0	50	100	6,02
	4	4	0	0	0	70	100	6,87
	5	4	3	4	0	165	24	5,06
	6	4	3	4	4	25	76	6,43
B	1	4	2	4	4	95	100	5,45
	2	4	3	4	4	60	100	6,39
	3	4	4	4	4	50	100	5,74
	4	4	4	4	4	110	100	3,19
	5	4	2	3	3	80	100	4,68
	6	4	0	0	0	70	0	1,84
C	1	4	4	4	4	0*	100	0,87
	2	4	4	4	4	0*	100	1,20
	3	4	3	4	4	0*	100	1,68
	4	4	4	4	4	0*	100	0,76

Tabelle 5.12: postoperative neurologische Funktion, Darstellung des *Tarlov-Score* jedes Tieres der Gruppen A, B und C zu präOP und poT1-3, im Vergleich die Minutenzahl bis zu Beginn der Rückkehr der MEP, MEP in % vom Grundwert zu Versuchsende und Laktatwert in mmol/l zu Versuchsende, *während des Versuchs nicht verschwunden, [Ø] = keine Rückkehr der Potentiale, *signifikant ($p < 0,05$) zu präOP an poT1 und poT3, °signifikant ($p < 0,05$) zur Kontrollgruppe an poT1 und poT3

In Gruppe C lässt sich aufgrund der unterlassenen Aortenokklusion die beste neurologische Funktion nachweisen. Postoperativ können keine signifikanten Unterschiede zu präoperativ aufgezeichneten neurologischen Funktionen nachgewiesen werden.

Von den beiden Gruppen mit erfolgter Aortenokklusion weist Gruppe B die eindeutig bessere neurologische Regeneration auf. Auch hier unterbleibt der Nachweis einer signifikanten Änderung der postoperativen motorischen Fähigkeiten im Vergleich zur präoperativen. In Gruppe A hingegen zeigt sich ein signifikanter Unterschied des präOP-Score zu denen vom ersten und dritten postoperativen Tag (A: präOP/poT1: $p=0,023$, präOP/poT3: $p=0,034$, Wilcoxon-Test). Dies spiegelt sich auch im Vergleich zwischen den drei Beobachtungseinheiten wieder. Es kann keine signifikante Unterschied zwischen Gruppe B und C am ersten und dritten postoperativen Tag gezeigt werden, jedoch sind Signifikanzen zwischen Gruppe A und C zu diesen Zeitpunkten nachweisbar (A/C: poT1: $p=0,019$, poT3: $p=0,038$, Mann-Whitney-Test).

6 Diskussion

Paraplegie der unteren Extremitäten ist eine der gefürchtetsten Komplikationen bei Operationen von thorakoabdominellen Aortenaneurysmen. Trotz differenzierter perioperativer Protektionsmaßnahmen und fallender Inzidenz wird weiterhin versucht, postoperative neurologische Ausfälle zu minimieren.

Zusätzlich zu einer Vielzahl von klinischen Studien wurden in der Vergangenheit neue Erkenntnisse durch Tierexperimente erzielt. Neben Versuchen mit Kleintieren, wie Ratten (Abraham et al. 2000, Kakinohana et al. 2006) und Hasen (Martelli et al. 2002), hat sich vor allem der Großtierversuch mit Schweinen als ein geeignetes Modell bewiesen, um reversible und irreversible ischämische neurologische Veränderungen zu untersuchen (Lips et al. 2002, Meylaerts et al. 2000).

Die Nutzung des Schweins als Versuchstier in Studien der Ischämie des Rückenmarks wurde experimentell bestätigt (Strauch et al. 2003, Qayumi et al. 1997) und zahlreiche Vergleiche zur menschlichen Anatomie konnten gezogen werden. Unterschiede zeigten sich in dem Vorhandensein einer kaliberstärkeren mittleren sakralen Arterie beim Schwein, wohingegen sich auch beim Menschen eine Abhängigkeit der lumbalen und sakralen Perfusion von hypogastrischen Gefäßen zeigte. Trotzdem sind Modelle mit Schweinen geeignet, um klinische Anwendbarkeit und Sicherheit von protektiv wirkenden Maßnahmen zu testen und neue Verfahren zu etablieren. (Strauch et al. 2003, Uezo et al. 2003).

Die Anwendung von profunder Hypothermie zur Protektion von zentralnervösem Gewebe ist in der Klinik weitverbreitet und der protektive Nutzen vielfach nachgewiesen (Strauch et al. 2005, Hagl et al. 2001). Die Minderung der Metabolisationsrate und folglich des Sauerstoffverbrauchs sowie der Erhalt von hochenergetischen Phosphatspeichern, Verminderung der exzitatorischen Neurotransmitterausschüttung und verringerter Membranpermeabilität erhöhen die Resistenz von sensiblen Strukturen gegenüber Ischämie (Garlee et al. 2000). Profunde Hypothermie, verbunden mit extrakorporalem Kreislauf oder Herz-Kreislaufstillstand bei Operationen von thorakoabdominellen Aneurysmen findet ausschließlich in einzelnen Zentren Anwendung (Kouchoukos et al. 2003, Safi et al. 1998).

Weit verbreiteter ist mittlerweile der operative Einsatz von lokaler Hypothermie, profunde oder moderat (Jacobs et al. 2006, Weigang et al. 2005, Cambria et al. 2000). Neben externer Anwendung hat sich auch die Perfusion des Subarchanoidal- oder Epiduralraums mit hypothermen Blut oder verschiedener Infusionslösungen als erfolgreich dargestellt (Black et al. 2003). Als ebenfalls geeignete Methode hat sich die retrograde venöse Perfusion herausgestellt,

um lokale Hypothermie des Rückenmarks zu erzielen. Zunächst als Alternative zur distalen arteriellen Perfusion gesehen, haben Studien mit Perfusion von normothermen Blut keine nachweisliche Protektion aufgezeigt (Winnerkvist et al. 2002, Follis et al. 1999). Wurden jedoch hypotherme saline Lösungen verwendet, zeigte sich ein positiver Effekt (Parrino et al. 2000, Ross et al. 2000). Der protektive Nutzen ist auf die adäquate Applikation von hypothermen Verhältnissen zurückzuführen (Juvonen und Biancari 2002).

Im Temperaturvergleichsexperiment (Exp. 1) kann durch extern angewandte systemische Hypothermie die ischämische Toleranz des Rückenmarks mehr als verdoppelt werden. Bei Durchführung der normothermen Versuche zeigt sich schnell eine geringe Toleranz der nervalen Strukturen gegenüber Ischämie. Unkritische Schädigung mit einer kompletten postoperativen Restitution der motorischen Fähigkeiten erfolgt bei einer Klemmzeitspanne von 20min. Bereits nach 30min zeigt sich eine irreversible Paraplegie bei allen Tieren.

Andere Modelle zeigen ähnliche Ergebnisse. In einem vergleichbaren Versuchsmodell zur Untersuchung von ischämischen Rückenmarkschäden werden oben genannte Ergebnisse bestätigt (Quayumi et al. 1997). Perdrizet et al. (2002) finden in ihrem Versuch an Hasen bei einer Klemmzeit von 20min unter Normothermie eine 88%-ige Erholungsrate. Andere Autoren hingegen weisen bei dieser Tierart und gleichen Bedingungen eine hohe Anzahl an postoperativ paraplegischen Tieren auf (Caparrelli et al. 2002).

In zuvor beschriebenen Studien erfolgte lediglich der Vergleich der Erholungsrate unterschiedlicher Protektionsverfahren. In dem hier durchgeführten Experiment wird unter Anwendung von Hypothermie jedoch der direkte Gewinn an Ischämiezeit ermittelt, nach derer eine komplette Erholung der motorischen Funktion erfolgt. Mit einem Temperaturunterschied von rund 4 °C konnte die Ischämiezeit, bei der postoperativ keines der Tiere eine neurologische Beeinträchtigung zeigt, auf 50min erweitert werden.

In einem Versuch mit Hunden wird die proximale und distale thorakale Aorta für 40min geklemmt. Unter normothermen Bedingungen sind vier von acht Tieren vollständig paraplegisch, die restlichen vier zeigen stark eingeschränkte motorische Funktionen. Von den unter Hypothermie operierten Tieren sind sieben von acht neurologisch unauffällig.

Hypotherme Verhältnisse werden in dieser Studie durch die pulsatile epidurale Perfusion mit 5 °C kalter NaCl-Lösung geschaffen. Die neurologische Evaluierung erfolgt durch SSEP (Marsala et al. 1993).

In einer anderen Studie mit der gleichen Tierart und ebenfalls epiduraler Perfusion mit kalter saliner Lösung zeigen sich nach 60 min und nach 120 min nahezu normale motorische

Funktionen, wohingegen die normotherme Kontrollgruppe mit ebenfalls 60-minütiger Ischämie paraplege Tiere aufweist (Tabayashi et al. 1993, Tabayahi und Motoyoshi 2001). In einer aktuellen Studie an Hunden werden diese Ergebnisse bestätigt. Der Vergleich der postoperativen motorischen Funktionen nach 60 min Klemmperiode unter extern applizierter lokaler Hypothermie zeigt einen signifikanten Unterschied im *Tarlov-Score* im Vergleich zu der Kontrollgruppe (Sugawara et al. 2003). Eine Studie mit Schweinen zeigt die Effektivität eines epidural platzierten Katheters, in dem kontinuierlich kaltes Wasser zirkuliert. Die spinale Temperatur kann auf bis zu 31,0 °C gesenkt werden, ohne einen intrathekalen Druckanstieg zu verursachen und es kann ein signifikanter Unterschied zwischen NT und HT verzeichnet werden (Mori et al. 2005).

Zusammengefasst ist die Applikation von Hypothermie ein sicheres Verfahren um Ischämieschäden des Rückenmarks während Operationen an der thorakoabdominellen Aorta vorzubeugen. Wurde in der Vergangenheit in den einzelnen Versuchen NT und HT bei einer bestimmten Ischämieperiode verglichen, zeigt sich in diesem Experimentaufbau der direkte Gewinn an Ischämiezeit. Hypothermie wird komplett durch die externe Applikation von Kühlaggregaten installiert und lässt sich somit leicht kontrollieren. Durch die Art der Kühlung über die Hautoberfläche können Komplikationen, welche mit systemischer Installation der Hypothermie durch die Herz-Lungenmaschine verbunden sind, vermieden werden. Die systemische Hypothermie von 32 °C beinhaltet geringe Risiken. Im Gegensatz zu anderen Publikationen (Qayumi et al. 1997), können in keinem der Tiere kardiale, hämodynamische oder hämorrhagische Komplikationen bezüglich Hypothermie festgestellt werden. Sogar bei einer Klemmzeit von 70 min werden stabile Verhältnisse registriert.

Hypothermie zeigt keine Beeinflussung der Blutgasanalysen. Der durch die Ischämie verursachte Anstieg von Laktat und der damit verbundene Abfall des pH-Wertes zeigt keine klinische Relevanz. Es erfolgt ein abrupter Anstieg des mittleren Laktatwertes unter Ischämie, welcher auch nach Klemmenöffnung progredient ist. Unter Hypothermie zeigen sich niedrigere Werte als unter normothermen Bedingungen, mit niedrigeren Maximalwerten und einer früheren Regression. Persistierende hohe Laktatwerte treten unter Hypothermie erst ab einem Klemmzeitraum von 50 min auf, im Gegensatz zu 20 min unter Normothermie.

Es lässt sich weiterhin eine Korrelation der Laktatwerte mit der Dauer der MEP-Rückkehr erkennen. Je niedriger der Laktatwert in der ischämischen und postischämischen Phase, umso schneller kann eine Rückkehr der MEP-Werte verzeichnet werden.

Diese Daten rechtfertigen die Theorie, dass unter normothermen Bedingungen ein stärkerer neuraler Schaden entsteht mit höheren Werten an sauren Valenzen, was in einer schlechteren motorischen Restitution resultiert. Diskrepanz ist die neurologische Erholung von einzelnen Tieren mit höchsten Laktatwerten, so dass eine prognostische Aussagekraft des Laktatwertes auf postoperativ auftretende Paraplegie fraglich ist. Dies wird auch durch die Resultate anderer Versuche bestätigt (Farooque et al. 1997, Backstrom et al. 2001, Nagy et al. 2002).

Unter Ischämie und mit steigenden Laktatwerten, ist ein Abfall des pH-Wertes zu verzeichnen. Da unter Hypothermie deutlich längere Klemmzeiten toleriert werden, zeigen auch die pH-Werte in dieser Gruppe einen stärkeren Abfall.

Weitere Parameter mit intraoperativ signifikanter Veränderung sind die Hämoglobin-Werte. Zurückzuführen ist dies auf den Entzug von Blutvolumen während der Klemmperiode zur Regulation des proximalen mittleren arteriellen Druckes. Obwohl proximale Hypertension keine Rolle in der Entwicklung von Rückenmarkschäden spielt (Uceda et al. 1994), ist eine Senkung des Druckes zur Vermeidung von Komplikationen wie Linksherzversagen, myokardialen Infarkt und zerebralen hämorrhagischen Ereignissen unerlässlich.

Auf die Applikation von drucksenkenden Pharmaka, wie Nitroprussidnatrium, wird verzichtet, da Studien gezeigt haben, dass es zwar den zentralen arteriellen Druck adäquat senken kann, jedoch einen Abfall des spinalen Perfusionsdrucks hervorruft, indem es ebenso den arteriellen Druck distal der Klemme verringert und den zerebrospinalen Druck durch venöse Blutanreicherung steigert (Stromholm et al. 1996, Marini et al. 1998).

Die Exsanguinierung hat sich experimentell als eine geeignete Methode zur proximalen Blutdrucksenkung herausgestellt, verbunden mit einer Minderung des zerebrospinalen Drucks (Maughan et al. 1992, Marini et al. 1998). Der proximale mittlere arterielle Druck wird auf einem Niveau von über 80 mmHg gehalten, da Hellberg et al. (2001) in einem Versuch mit Schweinen eine Verschlechterung der neurologischen Funktion durch Überregulierung der proximalen Druckverhältnisse auf unter 50 mmHg zeigen. Sie argumentieren, dass dadurch eine Perfusion durch Subclavia- und Vertebralarterien nicht mehr gewährleistet ist.

Unter der Entnahme des für diese Blutdruckwerte erforderlichen Blutes von ca. 300 bis 400 ml sind stabile Kreislaufverhältnisse zu verzeichnen. Sauerstoffsättigung sowie Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck zeigen keine signifikanten Veränderungen. Nach Retransfusion der

entnommenen Blutmenge ist ein Rückgang der Hämoglobinwerte auf Ausgangswertniveau zu beobachten und auch der mittlere arterielle Druck zeigt unter Volumensubstitution stabile Werte, so dass sich die Exsanguinierung venösen Blutes aus dem rechten Vorhof als geeignete Methode zur proximalen Blutdruckregulierung bestätigt.

Es ist ebenfalls eine positive Auswirkung auf den ICP zu registrieren. Während der Aortenokklusion kann eine Reduktion des ICP beobachtet werden und auch in dem dreistündigen postischämischen Beobachtungszeitraum wird keine Erhöhung über Grundwertniveau festgestellt. Es werden keine Signifikanzen nachgewiesen, jedoch tritt eine Reduktion der Druckwerte unter Aortenokklusion mit zunehmender Klemmzeit in der hypothermen Gruppe auf. Ein Unterschied zwischen beiden Temperaturgruppen bei Okklusionsperioden bis 30 min fällt nicht auf.

Diese Resultate bestätigen die Arbeit von Stromholm et al. (1995) und Maughan et al. (1992). Erstere zeigen eine Reduktion des intrakraniellen Ventrikelvolumens verbunden mit einer Abnahme des intrakraniellen Druckes während Aortenokklusion. Maughan et al. (1992) weisen in einem Versuch mit zehn Hunden den Vorteil von Exsanguinierung gegenüber medikamentöser Blutdrucksenkung nach. Der zerebrospinale Druck kann durch Entnahme von Blutvolumen im Vergleich zu Grundwerten, Werten unter Aortenokklusion und im Vergleich zur Applikation von Nitroprussidnatrium signifikant gemindert werden und die spinale Compliance erhöht werden. Auch Huynh et al. (2005) bestätigen in ihrer klinischen Studie mit 124 Patienten, dass hämodynamische Konditionen während der Aortenokklusion keine Prognosen auf zerebrospinale Druckverhältnisse zulassen.

Somit kann durch die Senkung des Liquordrucks und die Regulation des mittleren arteriellen Drucks auf einem hohen Niveau von einer Optimierung des spinalen Perfusionsdrucks ausgegangen werden.

Ob die Messung des spinalen Liquordrucks in diesem Modell eine weitere Verbesserung der Ergebnisse gebracht hätte, ist fraglich. Aufgrund beschriebener Komplikationen (Yamauchi et al. 2004) und der geringen Größe des Versuchstiers verbunden mit möglichen Läsionen bei intrathekalen Katheterinstallationen wird auf die Überwachung des spinalen Drucks bewusst verzichtet. Eine Korrelation der spinalen Druckverhältnisse mit Werten der durchgeführten Überwachung des intrakraniellen Drucks wird erwartet. Somit führt eine Reduktion des ICP unter Hypothermie zur Zunahme des spinalen Perfusionsdrucks ohne Zusatz weiterer protektiver Maßnahmen.

Die Drainage von Liquor wird in klinischen Studien vielfach bestätigt und mittlerweile routiniert angewandt. Somit kann bei Anwendung dieser Technik von einer weiteren Verbesserung der Ergebnisse ausgegangen werden (Coselli et al. 2000, Schepens et al. 2004). Safi et al. (2005) zeigen seit Einführung dieser Methode im Jahr 1992 eine signifikante Reduzierung von neurologischen Komplikationen und erklären, dass unter Anwendung von Liquordrainage und distaler Aortenperfusion die Klemmzeit als Risikofaktor für postischämische Paraplegien auszuschließen ist.

Eide et al. (2005) weisen in einer klinischen Studie mit 29 Patienten eine positive Korrelation zwischen postoperativ auftretenden neurologischen Schäden und der Höhe des intraoperativ gemessenen Liquordrucks nach. Weiterhin zeigt sich in der Gruppe mit hohen Drücken ein höheres Drainagevolumen intra- sowie postoperativ.

Die Drainage von Liquor wird postoperativ zur Prophylaxe von verzögert auftretender Paraplegie eingesetzt (Fleck et al. 2005, Azizzadeh et al. 2003, Cheung et al. 2002). Es wird diskutiert, dass die verzögert auftretende Paraplegie aufgrund einer intraoperativen Schädigung des nervalen Gewebes, mit zusätzlich postoperativ auftretendem Einbruch des mittleren arteriellen Drucks, entsteht. Ergebnisse des Temperaturexperimentes lassen vermuten, dass ein akutes Ischämieereignis ohne zusätzliche postoperative Minderung des Perfusionsdrucks ausreichend ist, um eine verzögert auftretende Paraplegie zu verursachen. Diese Annahme wird durch die Arbeit von Papakostas et al. (2006) bestätigt. In einem Versuch mit Schweinen zeigt sich nach 45-minütiger thorakoabdomineller Aortenokklusion ein Untergang von Motoneuronen in zwei Phasen, zum Zeitpunkt der Ischämie und postoperativ verzögert. Weiterhin zeigt sich eine spät auftretende, durch prolongierte Ischämie verursachte Entzündungsreaktion, welche maßgeblich zum neuronalen Zelltod beiträgt.

Alle Tiere der HT-Gruppe mit einer 60-minütigen Klemmperiode zeigen eine Paraplegie erst am ersten oder zweiten postoperativen Tag. Bei keinem der Tiere mit einer kürzeren Klemmperiode ist dies zu verzeichnen. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass bei einer Klemmzeit von 70 min keinerlei motorische Restitution nachzuweisen sind, ist anzunehmen, dass das ischämische Ereignis einen grenzwertig neurologischen Schaden verursacht hat, der initial keine klinischen Auswirkungen in Form von Paraplegien zeigt. Die klinische Manifestation kann durch zunehmendes spinale Ödem verursacht sein sowie durch postoperative Episoden von inadäquater spinaler Perfusion, Reperfusionsschäden oder Apoptose.

Es ist anzunehmen, dass all diese Faktoren eine Rolle in der Entstehung von verzögert auftretender Paraplegie spielen und ihr Auftreten durch intraoperativen Einsatz von Hypothermie reduziert wird.

Die intraoperative Evaluierung der spinalen Funktion erfolgt durch die Ableitung von MEP der oberen und unteren Extremität. In der Vergangenheit wurde der erfolgreiche Einsatz von MEP in klinischen und experimentellen Studien zur Entdeckung von ischämischen Schäden der vorderen und lateralen Stränge des Rückenmarks vielfach aufgezeigt. In einer ganz frühen Studie von Laschinger et al. (1988) wird der Einsatz von MEP zum Nachweis von Ischämie des motorischen Traktes bestätigt, nachdem die intraoperative Anwendung von SSEP hinsichtlich dem Nachweis von nervalen Störungen angezweifelt wurde. Ein Modell mit Schweinen kann aufzeigen, dass MEP bei Ischämie des Rückenmarks nicht mehr nachweisbar sind, jedoch nach einer bestimmten Reperusionsphase wieder auftreten können. Auch Qayumi et al. (1997) weisen in einem aktuelleren Versuch mit Schweinen nach, dass durch die Anwendung von motorisch evozierten Potentialen eine schnelle Aufdeckung von diffizilen spinalen Devaskularisationsschäden möglich ist. Auch andere tierexperimentelle Ergebnisse bestätigen diese Resultate. Kakinohana et al. (2006) zeigen in einem Versuch mit Ratten, dass MEP deutlich schneller auf Ischämie reagieren als andere Ableitungen. Nach Installation der Rückenmarksischämie verringern sich die Potentialamplituden nach bereits 30s und sind nach zwei Minuten komplett verschwunden. Diese Arbeiten bestätigen die Ergebnisse des Temperaturexperimentes. Nach Klemmen der Aorta kann ein Verschwinden der MEP innerhalb der ersten Minute beobachtet werden. Auch während der gesamten Ischämieperiode sind sie nicht nachweisbar.

Die postischämische Rückkehr der Potentiale ist in beiden Gruppen verzögert, jedoch tritt unter Hypothermie bei gleichen Okklusionszeiträumen eine raschere Erholung auf.

Durch postoperativ erlangte Ergebnisse der klinischen neurologischen Funktion kann von einer prognostischen Aussagekraft durch MEP-Nachweis ausgegangen werden. Bei allen Tieren mit intraoperativ nachgewiesenen Potentialen kann eine Restitution der Motorik beobachtet werden. Auch diejenigen, bei denen grenzwertige Amplituden vorgefunden werden, zeigen diese Restitution.

Lips et al. (2002b) bestätigen den prognostischen Zusammenhang ebenfalls in einem Experiment mit Schweinen. Durch diffizile lumbale Rückenmarksischämie weisen sie nach, dass der Zeitraum der postischämischen MEP-Reduktion Aussagekraft hinsichtlich postoperativer neurologischer Funktionen zulässt. Folglich sind MEP ein geeignetes Mittel um Ischämie der motorischen Leitungsbahnen aufzuzeigen. Die Rückkehr der Potentiale in der Reperusionsphase

lässt auf postoperative motorische Funktionen schließen. Weiterhin ist die Rückkehr der MEP abhängig von der Dauer der thorakoabdominellen Aortenokklusion sowie von der Körpertemperatur.

Potentialableitungen werden im klinischen Alltag routiniert angewandt. MEP erweisen sich als verlässliche Methode zur Evaluation von Ischämie der vulnerablen motoneuralen Strukturen des Rückenmarks (de Haan et al. 1998, Jacobs et al. 2006, Weigang et al. 2005). Durch die Ableitung dieser Potentiale beim Menschen und der zügigen Aufdeckung von abnormal übergeleiteten Signalen vom Motorkortex zu den Extremitäten ist eine frühzeitiger Nachweis von ischämischen spinalen Schädigungen und deren Revision möglich.

Obwohl einige Autoren einen Vorteil in der Anwendung von MEP gegenüber SSEP beschreiben (Meylaerts et al. 1999b, van Dongen et al. 2001), zeigen andere Ergebnisse wiederum den erfolgreichen Einsatz von letzteren Potentialen, auch in der postoperativen Überwachung zur Aufdeckung von drohender verzögert auftretender Paraplegie (Galla et al. 1999, Wada et al. 2001).

Bei der intraoperativen Nutzung von MEP ist ein entsprechendes anästhetisches Regime von großer Bedeutung. Unter Inhalationsanästhesie tritt eine Depression der ableitenden motorischen Potentiale auf. Andel et al. (2000) beobachten im Tierversuch den depressiven Effekt von Isofluran auf die Ableitung von Potentialen. Im klinischen Korrelat weisen Zhou et al. (2000) ebenfalls auf die limitierte Anwendung dieser Ableitungstechnik unter Isoflurannarkose hin. Trotz des Auffindens von Wegen dieses Problem zu umgehen, wie z.B. der Multiplen-Puls-Stimulation und dem Einhalten der niedrigstmöglichen Dosiergrenze (Ubags et al. 1998) hat sich die intravenöse Anästhesie mit Ketamin und Fentanyl für die adäquate Ableitung von MEP klinisch und tierexperimentell bewährt (Meylaerts et al. 2000a, Scheffler et al. 2002). Um relevante MEP-Ergebnisse zu erhalten, wurde für beide Experimente die intravenöse Ketamin/Opioid-Anästhesie angewandt.

In vorhergehenden Studien erlangte Ergebnisse (Strauch et al. 2003) sowie Erkenntnisse aus dem Temperaturvergleichsexperiment sind Grundlage für die Durchführung des zweiten Experimentes zum Vergleich des Zeitpunktes der Lumbalarterienligatur. Das Modell wird aus dem Temperaturvergleichsexperiment übernommen. Die Tiere erfahren unter normothermen Bedingungen eine Okklusionszeit von 20min, welche subletal für motorische Leitungsbahnen gilt. Dies war Voraussetzung für die Untersuchung der schwierigen Perfusionsbedingungen des Rückenmarks unter Ischämie.

Die Durchblutung des Rückenmarks erfolgt vorrangig durch die vordere Spinalarterie, welche ein physiologisches durchgehendes Netzwerk bildet und multiplen Segmentarterien versorgt wird (Griep et al. 1998). Biglioli et al. (2004) untersuchen 51 kaukasische Leichen durch Methylenblau-Injektionen sowie –Perfusion der Vertebralarterien und der abdominalen Aorta. Sie weisen somit die Kontinuität der vorderen Spinalarterie beim Menschen nach.

Die entlang des vorderen Sulcus ziehende Spinalarterie wird zum einen aus Ästen der A. subclavia gespeist, zum anderen durch Segmentarterien. Weitere Zuflüsse erfolgen durch eine mediale sakrale Arterie und die hypogastrischen Gefäße, welche in Höhe der Cauda equina einen Plexus bilden. Strauch et al. (2003) zeigen durch einen Versuch mit Schweinen die Abhängigkeit der spinalen Integrität durch die Interaktion der Subclavia, sowie der mittleren sakralen Arterie mit den Segmentalgefäßen. Für einen Verlust der MEP und dem Auftreten postoperativer Paraplegie sind weniger Ligaturen der Segmentalgefäße erforderlich, wenn zusätzlich die Perfusion der Subclavia oder der mittleren sakralen Arterie unterbunden wird. Parke et al. (1994) beschreiben in einer humanen Studie die Abhängigkeit der lumbalen spinalen Perfusion durch die hypogastrische Gefäßversorgung.

Es wird davon ausgegangen, dass die Integrität der Rückenmarkspfusion hauptsächlich von unteren thorakalen oder lumbalen Segmentarterien abhängt. Lips et al. (2002a) registrieren durch selektive Rückenmarksischämie, dass eine Reduktion des lumbalen Blutflusses mit einem schnelleren Verlust von MEP verbunden ist, als eine thorakale Reduktion. Das zeigt wiederum, dass lumbale Gefäßanteile vermehrt zur Perfusion des spinalen Gewebes beitragen. Strauch et al. (2003) weisen durch den Vergleich einer kranio-kaudalen Ligatur der Segmentalgefäße und vice versa nach, dass in kaudo-kranieller Ligaturrichtung, also vornehmlich lumbale Arterien, wesentlich weniger Gefäße bis zum Auftreten von permanenten neurologischen Schäden unterbunden werden müssen.

Aufgrund dieser Erkenntnisse wird im klinischen Alltag versucht, die Perfusion des Rückenmarks, vor allem der sensiblen distal thorakalen sowie lumbalen Region, aufrecht zu erhalten. Eine routinemäßig angewandte Methode stellt die distale Perfusion der Aorta dar. Ein weiterer Weg ist die Reimplantation von Segmentalgefäßen in die Gefäßprothese. Da dies ein zeitaufwendiges Verfahren ist, werden zuvor durch Angiographie oder durch Änderung von Potentialableitungen kritische Arterien detektiert. Ein spezielleres Verfahren stellt die selektive Perfusion von diesen Segmentarterien dar. Was sich tierexperimentell als erfolgreich erweist (Meylaerts et al. 2000a) kann klinisch durch Ueda et al. (2000) nur bedingt bestätigt werden. Nachteil dieser Methode ist der Zeitaufwand der Katheterinstallation in die zu perfundierenden

Segmentalarterien. Einen sehr interessanten Ansatz, die Klemmzeit als Risikofaktor zu eliminieren, zeigt die Studie von Safi et al. (2005). Durch die intraoperativ angewandte distale Aortenperfusion sowie Liquordrainage erweist sich die Klemmzeit nicht mehr als signifikanter Risikofaktor, so dass protektive, jedoch zeitkonsumierende Maßnahmen ohne Zeitdruck installiert werden können. Ob sich diese Resultate zukünftig bestätigen ist jedoch fraglich.

In der Vergangenheit wurde nicht nur die Abhängigkeit der Rückenmarksfunktion durch thorakale oder lumbale Arterien beschrieben. Basierend auf der Arbeit von Adamkiewicz, finden sich zahlreiche Autoren, welche die Rückenmarksperfusion hauptsächlich einem Segmentalgefäß zuordnen, der großen radikulären Arterie, auch Arterie von Adamkiewicz genannt (Gharagozloo et al. 1998, Alleyne et al. 1998, Morishita et al. 2003).

Mittlerweile gibt es jedoch Anhaltspunkte dafür, dass die spinale Perfusion nicht nur von einem Gefäß realisiert wird, sondern bei Ligatur von essentiellen Gefäßen andere Segmentalarterien durch Aufweitung des Lumens die Versorgung übernehmen und der spinale Blutfluss sich somit adaptiert. Grundlagen dieser Theorie bilden die Arbeiten um Griep et al. (Dapunt et al. 1994, Griep et al. 1996, Griep et al. 1998). Dapunt et al. (1994) zeigen in einem Versuch mit 40 Schweinen, dass die Rückenmarksversorgung in Schweinen von einzelnen Segmenten abhängt, dass ein ausgeprägtes Kollateralnetzwerk der spinalen Blutversorgung besteht und dass die für die spinale Integrität benötigten Segmentalgefäße vorrangig von der kaudalen thorakalen Aorta entspringen. Das Vorhandensein eines Äquivalents der Arterie von Adamkiewicz in Schweinen wird angezweifelt. Die wichtigste Erkenntnis jedoch besteht in dem Nachweis, dass durch Aneurysmainzisionen der Blutfluss der Segmentalgefäße dem niedrigeren Druck folgt und in das OP-Gebiet abfließt, dem Rückenmark droht durch dieses „*Steal*-Phänomen“ eine inadäquate Perfusion. Um dies zu vermeiden, erfolgt das sequentielle Klemmen der Interkostalarterien. Gefäße, deren Verschluss zur Potentialminderung beitragen, werden reimplantiert, die anderen werden noch vor Aneurysmenöffnung legiert.

Diese Erkenntnisse tragen zur Veränderung der operativen Strategie von Griep et al. (1996, 1998) bei. Sie beschreiben eine neuartige Methode der thorakoabdominellen Aneurysmenkorrektur. Zuerst im November 1993 eingeführt, zeigt sich ein signifikant besseres Ergebnis hinsichtlich stationärer Mortalität sowie postoperativer Paraplegie. In das Aneurysma einbezogene Segmentalgefäße werden vor Inzision des Aneurysmas legiert. Voraussetzung hierfür ist eine fehlende Änderung der SSEP-Amplitude acht bis zehn Minuten nach sequentieller temporärer Okklusion dieser Segmentalgefäße. Weitere protektive Maßnahmen sind moderate Hypothermie (31° bis 33° C), distale Perfusion, Kortikosteroide, der Erhalt eines

hohen mittleren arteriellen Drucks, Liquordrainage sowie der Verzicht von Nitroprussidnatrium zur Blutdruckkontrolle. Bei keinem der über 100 Patienten ist die Reimplantation von Segmentalgefäßen erforderlich. Die Größe des Aneurysmas stellt sich als entscheidender Faktor hinsichtlich Mortalität und Paraplegie dar. Bei sequentieller Ligatur von weniger als zehn Arterien zeigt sich postoperativ keine Paraplegie. Intraoperative Zeichen der spinalen Ischämie werden allein durch eine Verbesserung der Rückenmarkspfusion korrigiert. Paraplegien treten in zwei der 21 Patienten mit einer Ligatur von mehr als zehn Segmentalgefäßen auf. Es wird diskutiert, dass der Erhalt der spinalen Perfusion durch einen hochregulierten mittleren arteriellen Druck und durch distale Perfusion sowie Liquordrainage zu diesen guten Ergebnissen beiträgt. Weitere Schlussfolgerungen beinhalten, dass die spinale Perfusion nicht von einer oder einer Gruppe von Segmentalgefäßen aufrechterhalten wird, sondern dass nach Ligatur kritischer Gefäße Kollaterale allmählich die Versorgung des Rückenmarks übernehmen. Die Existenz einer Arterie von Adamkiewicz ist somit fraglich. Durch die Ligatur vor Inzision des Aneurysmas wird das Einbluten aus den Segmentalgefäßen in das OP-Gebiet verhindert und eine adäquate Perfusion aufrechterhalten.

Auch andere Autoren beschreiben einen Vorteil durch Segmentalgefäßligatur. Borst und Laas (1994) vermerken eine geringere Inzidenz von postoperativer Paraplegie durch die Abdeckung von Segmentalarterienabgängen durch einen Verschlussstopfen sofort nach Inzision des Aneurysmas. Acher et al. (1994) gehen davon aus, dass ein Übernähen aller Segmentalgefäße nach Aneurysmenöffnung zu einem niedrigen Auftreten von spinalen Schäden beigetragen hat. Auch Jacobs et al. (2006) beziehen die Revaskularisation von in das OP-Gebiet einblutenden Interkostalarterien in ihre OP-Technik mit ein und können somit im Falle einer MEP-Reduktion eine spinale Ischämie abwenden. Eine Korrektur von thorakoabdominellen Aneurysmen ohne neurologische Komplikationen bei fehlender Rekonstruktion von Segmentalgefäßen wird ebenfalls von Fukada et al. (2002) beschrieben.

Die Ergebnisse dieser klinischen Studien sind Anlass für die Durchführung des Versuchs zur Bestimmung des Ligaturzeitpunktes von Spinalarterien. Es soll tierexperimentell herausgestellt werden, dass die Ligatur der Segmentarterien vor Aortenklammung von Vorteil ist. In Gruppe A erfolgt dies durch Ligatur der Lumbalgefäße L2 bis L5 in kaudokranieler Richtung paarweise jeweils 45min und 30min vor Aortenklammung. In Gruppe B hingegen erfahren die Tiere eine sofortige Ligatur dieser Gefäße in kaudokranieler Richtung während der 20-minütigen Ischämiezeit.

Nach einer diskreten Amplituden-Reduktion nach präischämischer Ligatur von Segmentalgefäßen in Gruppe A zeigt bei nachfolgendem Aortenverschluss ein Verlust der MEP-Potentiale bereits nach 30 s. In Gruppe B hingegen sind sie zu diesem Zeitpunkt noch nachweisbar. Der frühere Verlust der Potentiale deutet auf eine raschere Manifestation spinaler Ischämie und resultierender Störung der Potentialweiterleitung in Gruppe A. Dies zeigt sich auch in dem signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe zu diesem Zeitpunkt. Alle Tiere der Gruppe A und B erfahren den kompletten Verlust von MEP während des Okklusionszeitraums.

Wie im Temperaturvergleichversuch bereits nachgewiesen, ist mit einem frühestmöglichen Nachweis der Potentiale 30 min nach Klemmentfernung die Wiederkehr der Potentiale verzögert. Im Verlauf der postischämischen Beobachtungszeit sind in Gruppe A in zwei der sechs Tiere die MEP wieder vollständig nachweisbar und in anderen zwei Tieren nur partiell. Interessant ist die Tatsache, dass allein das Tier mit einer MEP-Restitution von 76% volle motorische Funktionen im Verlauf der drei postoperativen Tage zeigt. Alle anderen Tiere dieser Gruppe sind in diesem Zeitraum vollständig parapleg. In der Gruppe mit intranschämischer Lumbalarterienligatur hingegen sind bei fünf von sechs Tieren die MEP zu 100% nachweisbar. Weiterhin kann postoperativ in jedem dieser Tiere eine vollständige Erholung der motorischen Funktion registriert werden. Das Tier ohne Nachweis von MEP erfährt eine komplette Paraplegie. Trotz fehlendem Nachweis von Signifikanzen zeigt sich intraoperativ eine deutlich bessere Restitution der Potentiale in Gruppe B, welche postoperativ in signifikant besseren motorischen Fähigkeiten resultiert. Auffällig in dieser Gruppe ist ebenfalls die Korrelation der vollständigen MEP-Rückkehr mit der postoperativen neurologischen Funktion. In der Gruppe A mit präischämischer Ligatur ist dieser Zusammenhang nicht nachweisbar.

Diese Resultate bestätigen zunächst nicht die Theorie eines Vorteils der präischämischen Ligatur von rückenmarksversorgenden Segmentalgefäßen. Auffällig ist jedoch eine deutliche Diskrepanz zwischen registrierten MEP und postoperativen Resultaten in Gruppe A. Mit einer nachgewiesenen Korrelation von intraoperativ nachweisbaren MEP und der postoperativen neurologischen Funktion im Temperaturvergleichversuch und auch in Gruppe B und C dieses Versuchs, muss sich dieser Zusammenhang auch auf Gruppe A erweitern lassen. Das würde bedeuten, dass gemäß der postischämischen Rückkehr von motorischen Potentialen in Gruppe A eine deutlich bessere postoperative Motorik zu erwarten sei. Zudem sind zu Versuchsbeginn keine Signifikanzen hinsichtlich MEP-Messungen zwischen allen Gruppen nachweisbar.

Dies lässt sich nur mit der Theorie vereinbaren, dass verspätete Paraplegie auftritt, durch ein Ereignis, welches die spinale Perfusion akut verschlechtert. Dies kann zum einen auf eine Minderung des Blutdruckes zurückzuführen sein oder durch eine Erhöhung des Liquordrucks, z.B. durch das Auftreten eines spinalen Ödems. Unterstützt wird diese Theorie durch die gute motorische Funktion eines Tieres aus Gruppe A an poT1 und poT2 und nachgewiesener Paraplegie an poT3. Fraglich ist, ob der Hinweis auf ein solches Ereignis in Gruppe A bei der Hälfte der Tiere und keinerlei Anzeichen auf verzögert neurologischen Schäden in Gruppe B und C relevant ist.

Bereits diskutiert, zeigen die Ergebnisse des Temperaturvergleichsexperiments, dass ein intraoperativ zugeführter ischämischer Schaden als alleinige Ursache für das Auftreten einer verzögerten Ischämie ohne zugrundelegende Perfusionseinschränkungen gesehen werden kann. Dies würde wiederum auf die Nachteile einer präischämischen Ligatur von Segmentalgefäßen hinweisen.

Neben der Größe der Versuchseinheit von jeweils sechs und vier Tieren und somit fraglicher Repräsentanz, muss man weiterhin hervorheben, dass die Korrektur eines thorakoabdominellen Aneurysmas in diesem Versuch lediglich simuliert wird und somit eine Inzision der Aorta unterbleibt.

Griep et al. (1996, 1999) weisen auf die Problematik der Aneurysmeninzision und verbundener spinaler Perfusionsminderung bereits hin und auch andere Autoren bestätigen die Relevanz (Wadoudh 1992). Durch die Öffnung des Gefäßabschnittes kommt es durch eine Minderung des Druckgefälles zwischen spinalem Perfusionsgebiet und OP-Gebiet zu einem vermehrten Einbluten in das OP-Gebiet, verbunden mit Minderung der spinalen Perfusion. Die Minderung des Perfusionsdrucks erhöht die Wahrscheinlichkeit eines spinalen Schadens.

In Gruppe A ist die fehlende Aneurysmeninzision durch die präischämische Ligatur der Segmentalarterien irrelevant. Jedoch zeigt sich die experimentelle Abweichung der OP-Technik ohne Gefäßinzision in Gruppe B als ungenügende Repräsentation der Operationsmethode im klinischen Bereich. Durch Unterlassen einer Inzision und konsekutiver Minderperfusion kommt es zu einer Verfälschung der Ergebnisse. Gruppe B wird somit hinsichtlich intra- und postoperativer neurologischer Funktion begünstigt.

In Gruppe C kann durch die Ligatur der Segmentalgefäße L2 bis L5 ein Abfall der MEP-Amplitude mit Hinweis auf eine Perfusionsminderung und Beeinträchtigung der spinalen Funktion nachgewiesen werden. Zum Ende der operativen Beobachtungszeit zeigt sich jedoch

eine vollständige Restitution der MEP und auch die postoperative neurologische Funktion zeigt keine Einschränkungen.

Dies bestätigt die Arbeiten anderer. In einer aktuellen Tierstudie mit Schweinen wird Ischämie durch ausschließliche Ligatur der Lumbalarterien erzeugt. Die Ableitung von MEP ergibt sich hier als eine prognostisch relevante Methode, um durch kurzzeitige und prolongierte Ischämie verursachte neurologische Schädigungen aufzuzeigen (Lips et al. 2002b). De Haan et al. (1999) zeigen in einem Versuch mit Schweinen, dass durch die Ligatur von zunächst unkritischen Segmentalgefäßen es zu einer erhöhten Vulnerabilität des Rückenmarks gegenüber Ischämie kommt. Weiterhin wird in einem Hundeexperiment beschrieben, dass es durch den Verschluss vermehrter Segmentalgefäße zu einer Reduktion des spinalen Blutflusses kommt, jedoch eine funktionelle Einschränkung ausbleibt (Nambu et al. 2004).

Es ist davon auszugehen, dass sich akute Durchblutungsänderungen durch eine Adaption des Blutflusses über die vermehrte Perfusion von Kollateralen und anderer Segmentalgefäße ausgleichen. Zuvor von Griep et al. (1996, 1998) beschrieben, wird dies durch die Arbeit von Uezu et al. (2003) bestätigt. Es zeigt sich bei einem Versuch mit Schweinen, dass alle Interkostal- und Lumbalarterien zu der Perfusion des Rückenmarks beitragen. Im Falle eines Verschlusses von großen Anteilen dieser Arterien, erlangen erhaltene Gefäße eine größere Bedeutung hinsichtlich der Blutversorgung. Schlussfolgernd kann jede Interkostal- oder Lumbalarterie den spinalen Blutfluss sichern und eine Kollaterale zur vorderen Spinalarterie bilden.

Eine präischämische Ligatur von L2 bis L5 würde somit eine vermehrte Perfusion der restlichen Segmentalgefäße hervorrufen mit dem Aufrechterhalten der spinalen Perfusion. Der Vorteil der Kollateralbildung wird durch die höhere Inzidenz von postoperativer Paraplegie in Gruppe A nicht bestätigt.

Wie die Ergebnisse der Kontrollgruppe zeigen, muss jedoch von einer erhöhten Kollateralperfusion mit anschließender Restitution der Funktion ausgegangen werden. Möglich ist jedoch, dass der akute subletale Ischämieschaden, der durch den Lumbalgefäßverschluss entsteht, nicht vollständig ausgeglichen werden kann und das Rückenmark in einem Stadium erhöhter Vulnerabilität zurückbleibt. Kommt es zu einem erneuten spinalen Trauma, hier durch die zusätzliche temporäre Okklusion der Aorta, so führt dieses Ereignis zu einer erhöhten Schädigung der spinalen Strukturen.

Wie zuvor schon erwähnt, hängt der spinale Blutfluss von unteren thorakalen sowie lumbalen Segmentalgefäßen ab. Die Arbeit von Strauch et al. (2003) zeigt jedoch auch die Bedeutung von extrasegmentalen Gefäßen für die Integrität der spinalen Perfusion.

Durch die Ligatur von L2 bis L5 wird die spinale Perfusion zunehmend abhängig von diesen extrasegmentalen Gefäßen, genauer der mittleren sakralen Arterie sowie den Vertebralarterien. Durch die Ergebnisse der Kontrollgruppe wird bestätigt, dass die Kollateralen eine adäquate Perfusion gewährleisten können. Die Okklusion der Aorta verursacht eine Unterbrechung der wichtigen Kollateralzirkulation durch die mittlere sakrale Arterie. Dadurch wird in Gruppe A eine durch präischämische Ligatur der Lumbalgefäße etablierte Kollateralzirkulation erneut unterbunden. Dies unterstützt die Theorie, dass die sensible Perfusion des Rückenmarks zweizeitig, sich addierenden Traumata unterzogen wird. Die Ligatur der Lumbalgefäße während der Rückenmarksischämie in Gruppe B stellt ein einzeitiges spinales Trauma dar, bei welchem sich der Blutfluss des Rückenmarks erst nach Reperfusion an geänderte Gefäßverhältnisse durch vermehrte Kollateralperfusion adaptieren muss. Dies scheint ein entscheidender Vorteil hinsichtlich der Erhaltung spinaler Funktionen zu sein.

Belegt werden diese Zusammenhänge durch den schnelleren Verlust der MEP in Gruppe A nach Klemmensetzung. Weiterhin zeigen sich in dieser Gruppe auch vermehrte Änderungen der metabolischen Parameter. Der steile und, im Vergleich zu den anderen Gruppen, stärkste Abfall des pH-Wertes in Gruppe A ist auf die Bildung von sauren Valenzen zurückzuführen. In Gruppe A mit präischämischer Ligatur ergibt sich ebenfalls ein schnellerer und größerer Anstieg des arteriellen Laktatwertes im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen. Die Kontrollgruppe weist die niedrigsten Werte auf. In dieser Gruppe sowie in Gruppe B ist eine Korrelation der Laktatwerte mit dem Nachweis von MEP und postoperativen neurologischen Funktionen ersichtlich.

In Gruppe A bestätigt sich dieser Zusammenhang jedoch nur bezüglich der MEP-Messung. Tiere, deren Laktat-Wert zu diesem Zeitpunkt zwischen ca. 9 bzw. 11 mmol/l liegt, zeigen keine Wiederkehr der MEP und postoperativer motorischer Funktionen. Tiere mit zuvor höchsten Laktatwerten, die in dem 200-minütigen postischämischen Intervall eine Senkung der Laktat-Werte aufweisen, zeigen kompletten Potentialnachweis zu Versuchende.

Dies lässt sich auch in Gruppe B nachweisen. Alle Tiere können zuvor erhöhte Laktatwerte auf ein niedrigeres Niveau senken, mit kompletter MEP-Rückkehr und unauffälliger postoperativer neurologischer Funktion. Ausnahme bildet ein Tier, welches die niedrigsten Werte aufweist, bei dem es aber zu keinem Nachweis von MEP oder postoperativer Motorik kommt. Es ist

demzufolge davon ausgehen, dass bei kompletter Rückkehr der MEP zu Versuchende die Restitution der motorischen Funktion erfolgt. In Gruppe A zeigt sich jedoch trotz Potentialnachweises das Auftreten von neurologischen Störungen. Durch diese Zusammenhänge wird die Theorie der verzögert auftretenden Paraplegie in dieser Gruppe nochmals bestätigt.

Der durch den Lumbalgefäßverschluss verursachte ischämische Schaden in Gruppe C wird durch einen Anstieg der sauren Valenzen bestätigt. Im Versuchsverlauf wird durch die Minderung erreichter Höchstwerte auf Ausgangswertniveau eine spinale Adaption des Blutflusses registriert. Gruppe A und B hingegen zeigen zwar fallende Werte, jedoch lassen sich zu Versuchende noch signifikant unterschiedliche Werte nachweisen. Die Rückbildungsdauer des Laktatwertes korreliert ebenfalls mit dem Ausmaß des Ischämieschadens, sichtbar in deutlich erhöhten Werten von Gruppe A zu Versuchende. Durch einen signifikanten Anstieg des Laktats in Gruppen A und B bereits 30s nach Aortenokklusion, bekräftigt sich der Laktatwert als ein sehr sensibler Parameter gegenüber Ischämie.

Zusammenfassend besteht eine Korrelation zwischen Laktatwert und MEP-Nachweis. Es zeigen sich Tendenzen, dass sich dieser Zusammenhang auf das Verhältnis von MEP und postoperativer neurologische Funktion ausweiten lässt und sich somit auch der Laktatwert als ein Indikator für postoperative neurologische Funktion darstellen könnte. Dies wird jedoch durch das vermehrte Auftreten von Paraplegie in Gruppe A trotz niedrigen Laktatwerten und vollständiger MEP-Rückkehr widerlegt. Ursache dafür ist die verzögert auftretende Paraplegie, welche sich weiterhin als unkalkulierbares Ereignis darstellt und dessen Ursachen sowie Präventionsmöglichkeiten weitere Untersuchungen erfordert.

Um intraoperativ einen bestmöglichen Perfusionsdruck zu erhalten, ist eine Hochregulierung des proximalen mittleren arteriellen Drucks erforderlich. In einer Arbeit von Toung et al. (2004) wird der Vorteil der Einstellung von hypertonen Verhältnissen beschrieben. Wie bereits im Temperaturvergleichversuch beschrieben, erfolgt die Regulation des proximalen Blutdruckes nach Aortenokklusion durch die Exsanguinierung. Es werden Druckwerte zwischen 95 und 135 mmHg eingestellt. Begünstigt durch die Entnahme von Blutvolumen zeigt sich, dass sich der Druck nach Setzen der Klemme allmählich erhöht. Auch in Gruppe C kann ein Anstieg des Blutdruckes trotz unterlassener Aortenokklusion und somit Entnahme von Blutvolumen nachgewiesen werden.

Eine weitere Perfusionsunterstützung, welche klinisch routiniert angewandt wird und auch in den Arbeiten von Griep et al. (1996,1998) postuliert wird, ist die distale Aortenperfusion.

In diesem Versuch wird auf den Zusatz dieser Methode bewusst verzichtet. Es ist zu diskutieren, ob unter Einsatz der distalen Perfusion eine Verbesserung der Resultate hätte erlangt werden können.

Wie zuvor schon beschrieben wird in Gruppe A bei präischämischer Ligatur die wichtige Kollateralperfusion in Form von extrasegmentaler Perfusion der mittleren spinalen Arterie durch die Aortenokklusion unterbrochen. Die Ergebnisse der Gruppen A und B beweisen beim Vergleich mit der Gruppe C die Vorteile der distalen Aortenperfusion, da die neurologische Restitution der Kontrollgruppe eindeutig besser ist als in den Gruppen A und B. Somit würde die Aufrechterhaltung des distalen Blutflusses der Aorta und folglich der spinalen Kollateralperfusion zu einer verbesserten Kondition spinaler Strukturen beigetragen.

Die Bedeutung der distalen Perfusion wird anhand dieses Tierexperimentes theoretisch bestätigt. Beim Menschen zeigen sich hinsichtlich der Kollateralperfusion Unterschiede. Ist beim Schwein die mittlere sakrale Arterie maßgeblich an der spinalen Perfusion beteiligt (Strauch et al. 2003), so zeigt sich beim Menschen die Abhängigkeit des spinalen Blutflusses von dem hinteren Gefäßstamm der hypogastrischen Arterie. Intraoperativ zeigt sich beim Menschen bei intendierter oder akzidenteller Okklusion dieses Gefäßes neben Kolonischämie und glutealen Nekrosen das Auftreten von Paraplegien. Dies wird durch Minderperfusion von lumbosakralen Gefäßabzweigungen mit resultierender spinaler Ischämie verursacht (Connolly et al. 1996). In einem solchen Fall wird die spinale Perfusion zunehmend von der mittleren sakralen Arterie abhängig.

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass unter klinischen Bedingungen bei Ligatur von Segmentalgefäßen der Erhalt der Kollateralperfusion durch distale Aortenperfusion hinsichtlich einer Vermeidung von postoperativer Paraplegie unerlässlich ist.

Weiterhin erweist sich, wie im Temperaturvergleichversuch bereits beschrieben, die Überwachung des ICP tierexperimentell und klinisch als vorteilig. Es wird jedoch in diesem Experiment auf die Messung des ICP bewusst verzichtet, da die Installation der Drucksonde sehr risikobehaftet ist. Unter Anwendung desselben Modells wie im vorhergehenden Experiment mit einer Senkung des ICP nach Aortenokklusion und Exsanguinierung sind konforme Resultate zu erwarten. Es kann demnach angenommen werden, dass es ebenfalls in diesem Versuchsaufbau zu keinem pathologischen Anstieg des ICP kommt.

Demnach ist fraglich, ob die Anwendung einer unter klinischen Bedingungen häufig eingesetzten Liquordrainage eine Verbesserung der Ergebnisse erbracht hätte. Durch eine

nachgewiesene Minderung des ICP im Temperaturvergleichversuch ist von einer adäquaten spinalen Perfusion auszugehen.

Die Liquordrainage hat sich jedoch auch postoperativ als geeignete Methode herausgestellt, um verzögert auftretender Paraplegie vorzubeugen. Jedoch ist die Installation der Drainage in einem Tierexperiment mit juvenilen Schweinen riskant und gerade in der postoperativen Phase mit erhöhter Vulnerabilität der neurologischen Strukturen nicht anwendbar (Griep et al. 1998, Maniar et al. 2003, Jacobs et al. 2006).

Vorhergehende Ausführungen unterstreichen Möglichkeiten zur Verbesserung postoperativer neurologischer Funktion. Vor allem in Gruppe A, bei der nach präischämischer Lumbalgefäßligatur postoperativ bei der Hälfte der Tiere der Anhalt für das Auftreten von einer verspäteten Paraplegie besteht, kann unter Rücksicht vorhergehender Argumentation von einer positiven Ergebnisbeeinflussung ausgegangen werden.

7 Schlussfolgerungen

Die bedeutendste Aussage des Temperaturvergleichversuchs beinhaltet, dass durch die Installation einer milden Hypothermie die Ischämietoleranz beim Schwein mehr als verdoppelt werden kann. Dies bedeutet, dass bei Operationen bei denen eine Ischämie nervaler Strukturen droht, die Anwendung der Hypothermie von 32 °C zur Protektion dieses Gewebes unerlässlich ist.

Durch die externe Kühlung des Organismus lässt sich eine milde Hypothermie einfach installieren und leicht kontrollieren. Weiterhin beinhaltet die von extern installierte Hypothermie wenige Risiken. Es treten während des Versuchs keinerlei kardiale, hämodynamische oder hämorrhagische Komplikationen auf und auch Blutgasanalysen zeigen keine relevanten Veränderungen.

Der Vorteil von hypothermen Verhältnissen bei Operationen in denen Gewebestrukturen durch Ischämie gefährdet sind, bestätigt sich in vorhergehenden tierexperimentellen und klinischen Arbeiten. Jedoch zeigt sich in diesem Versuchsmodell am Schwein erstmalig der direkte Gewinn an Ischämietoleranz im Vergleich von Normothermie und moderater Hypothermie.

Verzögerte Paraplegie tritt im Temperaturvergleichversuch bei allen drei Tieren der hypothermen Gruppe bei einer Klemmzeit von 60min auf. Somit sind Grundlagen für eine mögliche Entwicklung eines Modells zur tierexperimentellen Untersuchung von verspätet auftretender Paraplegie geschaffen.

Wie in dieser Versuchsreihe bestätigt, eignet sich das Versuchstier Schwein für Untersuchungen von Rückenmarksischämie.

Im zweiten Teil der Arbeit, dem Vergleich des Zeitpunktes der Lumbalgefäßligatur, wird die Theorie vom Verschluss des in das Aneurysma einbezogenen Segmentalgefäßes vor Setzen der Gefäßklemme widerlegt. Unter Berücksichtigung der Größe der Versuchsgruppen, dem Versuchsaufbau mit lediglich einer Simulation des Gefäßersatzes, dem Auftreten von verspäteter Paraplegie vor allem in Gruppe A und dem fehlenden Nachweis eines signifikanten Unterschiedes der neurologischen Funktion zwischen prä- und intranschämischer Ligatur ist ein wirklicher Vorteil eines Verschlusses der Gefäße während der temporären Okklusion zweifelhaft.

Wichtiger ist die Erkenntnis, dass trotz Ligatur essentieller Gefäße, sich der spinale Blutfluss an akute Ischämie anpassen kann und Kollaterale vermehrt die Perfusion übernehmen. Die Existenz einer Arterie von Adamkiewicz ist somit fragwürdig. Es ist wahrscheinlicher, dass ein Netzwerk

von thorakalen und lumbalen Segmentalgefäßen die Perfusion des Rückenmarks aufrechterhalten und dass im Falle einer Unterbrechung dieser Kreisläufe andere, zuvor weniger bedeutsame Arterien, im Sinne von Kollateralen, diese Aufgabe übernehmen.

Viel bedeutsamer für den Erhalt der spinalen Integrität ist somit der Erhalt einer adäquaten spinalen Perfusion. In dieser Hinsicht rechtfertigt sich die präischämische Ligatur der Segmentalgefäße, um einen Blutverlust und somit eine Verschlechterung der Perfusionsbedingungen durch „*backbleeding*“ in das OP-Gebiet zu vermeiden.

Unterstützend wirkt weiterhin eine Regulation des proximalen Blutdrucks auf einem hohen Niveau, was in diesen Versuch durch Entzug von Blutvolumen realisiert wurde. Die extrasegmentale Gefäßversorgung hat, wie zuvor bereits dargestellt, eine ebenfalls große Bedeutung hinsichtlich spinaler Integrität. Durch die bestmögliche Sicherung dieser Versorgungswege durch den hochregulierten proximalen Blutdruck und die distale Perfusion der Aorta werden Voraussetzungen für eine optimale Protektion geschaffen.

Eine weitere bedeutsame Erkenntnis der Versuche betrifft den Erhalt des Kollateralkreislaufes durch distale Perfusion der Aorta. Dadurch werden zuvor gebildete Kollateralen perfundiert und die spinale Perfusion trotz Aortenokklusion aufrechterhalten.

Die objektive Evaluation der Rückenmarksfunktion während des operativen Eingriffs wird durch die Ableitung von MEP realisiert. Sie erweisen sich als geeignete Methode um Störungen der Weiterleitung von motorischen Impulsen frühzeitig aufzudecken.

Beide Versuche demonstrieren, dass der Nachweis der MEP abhängig ist von der Schwere des Ischämieschadens, verbunden mit der Dauer der Ischämiezeit und der Körpertemperatur. Die Korrelation des MEP-Nachweises zu Versuchsende mit der postoperativen motorischen Funktion zeigt die Zuverlässigkeit dieser Methode und somit die Rechtfertigung ihrer weitverbreitete Anwendung bei Korrekturen von thorakoabdominellen Aneurysmen.

Einschränkungen der prognostischen Aussagekraft der MEP entstehen, gerade im zweiten Teil der Arbeit ersichtlich, durch das unvorhersehbare Auftreten von verzögerter Paraplegie. Im klinischen Bereich stellt sie weiterhin, trotz Anwendung multipler risikosenkender Methoden, wie z.B. der permanenten postoperativen Blutdrucküberwachung und Liquordrainage, ein unkalkulierbares, für den Patienten vernichtendes Ereignis dar. Aus diesem Grund bestehen weiterhin erhebliche Anstrengungen, Ursachen und Präventionsmöglichkeiten dieses Phänomens genauer zu untersuchen und dabei vor allem auf fundierte tierexperimentell erlangte Kenntnisse zurückzugreifen. Eine mögliche Grundlage zur Schaffung eines Tiermodells sind oben beschriebene Erkenntnisse des Temperaturvergleichsversuchs.

Die Anwendung der am Mount Sinai Hospital in New York City entwickelten, neuartigen Operationstechnik, dem präischämischen Ligieren von Segmentalgefäßen, hat sich tierexperimentell nur bedingt bestätigt. Die bereits klinisch erlangten, vergleichsweise hervorragenden Ergebnisse, verbunden mit Berücksichtigung der theoretischen Grundlagen sowie der tierexperimentellen Einschränkungen, rechtfertigen jedoch die routinierte Anwendung dieser Operationstechnik zur Korrektur von thorakoabdominellen Aneurysmen beim Menschen.

8 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Abraham VS, Swain JA, Forgash AJ, Williams BL und Musulin MM (2000) Ischemic preconditioning protects against paraplegia after transient aortic occlusion in the rat. *Ann Thorac Surg*, 69:475-479
- Adamkiewicz A (1882) Die Blutgefäße des menschlichen Rückenmarks. II Theil. Die Gefäße der Rückenmarksoberfläche. *Sitzb Akad Wiss*, 85:101-132
- Acher CW, Wynn MM, Hoch JR, Popic P, Archibad J und Turnipseed WD (1994) Combined use of cerebrospinal fluid drainage and naloxone reduces the risk of paraplegia in thoracoabdominal aneurysm repair. *J Vasc Surg*, 19():236-246
- Alleyne CH Jr., Cawley CM, Shengelaia GG und Barrow DL (1998) Microsurgical anatomy of the artery of Adamkiewicz and its segmental artery. *J Neurosurg*, 89(11):791-795
- Andel H, Bayer GS, Ciovica R, Monsivais J, Basco M, Zimpfer M und Turkof E (2000) Depressive effect of isoflurane on motor evoked potentials in the Nubian goat. *Can J Anaesth*, 47(1):81-86
- Azizzadeh A, Huynh TTT, Miller CC III, Estrera AL, Porat EE, Sheinbaum R und Safi HJ (2003) Postoperative risk factors for delayed neurologic deficit after thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm repair: A case-control study. *J Vasc Surg*, 37(4):750-754
- Backstrom T, Saether OD, Norgren L, Aadahl P, Myhre HO und Ungerstedt U (2001) Spinal cord metabolism during thoracic aortic cross-clamping in pigs with special reference to the effect of allopurinol. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 22(5):410-417
- Berchthold HP, Peiper H, Bruch HP und Trentz O (2001) *Chirurgie*. Urban Fischer Verlag, München Jena, 4. Aufl.
- Biglioli P, Spirito R, Roberto M, Grillo F, Cannata A, Parolari A, Maggioni M und Coggi G (2000) The anterior spinal artery: The main arterial supply of the human spinal cord. A preliminary anatomic study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 119: 376-379
- Black JH, Davison JK und Cambria RP (2003) Regional hypothermia with epidural cooling for prevention of spinal cord ischemic complications after thoracoabdominal aortic surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 15:345-352
- Borst HG und Laas J (1994) Risk of replacement of descending aorta with a standardized left heart bypass technique. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 107():126-133

- Bower TC, Murray MJ, Gloviczki P, Yaksh TL, Hollier LH und Pairolero PC (1988) Effect of thoracic aortic occlusion and cerebrospinal fluid drainage on regional spinal cord blood flow in dogs: Correlation with neurologic outcome. *J Vasc Surg*, 9(1):135-144
- Breckwoldt WL, Genco CM, Connolly RJ, Cleveland RJ und Diehl JT (1991) Spinal Cord Protection During Aortic Occlusion: Efficacy of Intrathecal Tetracaine. *Ann Thorac Surg*, 51:959-963
- Cambria RP, Davison JK, Carter C, Brewster DC, Chang Y, Clark KA und Atamian S (2000) Epidural cooling for spinal cord protection during thoracoabdominal aneurysm repair: A five-year experience. *J Vasc Surg*, 31(6):1093-1102
- Cambria RP, Davison JK, Zannetti S, L'Italien G, Brewster DC, Gertler JP, Moncure AC, LaMuraglia GM und Abbott WM (1997) Clinical experience with epidural cooling for spinal cord protection during thoracic and thoracoabdominal aneurysm repair. *J Vasc Surg*, 25:234-243
- Cambria RP, Gloviczki P, Stanson AW, Cherry KJ Jr, Bower TC, Halett JW Jr und Pairolero PC (1995) Outcome and expansion rate of 57 thoracoabdominal aortic aneurysms managed nonoperatively. *Am J Surg*, 170(2):213-217
- Carrel TP, Berdat PA, Robe J, Gysi J, Nguyen T, Kipfer B und Althaus U (2000) Outcome of thoracoabdominal aortic operations using deep hypothermia and distal exsanguination. *Ann Thorac Surg*, 69(3):692-695
- Cheung AT, Weiss SJ, McGarvey ML, Stecker MM, Hogan MS, Escherich A und Bavaria JE (2002) Interventions for Reversing Delayed-Onset Postoperative Paraplegia After Thoracic Aortic Reconstruction. *Ann Thorac Surg*, 74:413-421
- Cina CS, Abouzahr L, Arena GO, Lagana A, Devereaux PJ und Farrokhyar F (2004) Cerebrospinal fluid drainage to prevent paraplegia during thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm surgery: a systemic review and meta-analysis. *J Vasc Surg*, 40:36-44
- Connolly JE, Ingegno M und Wilson SE (1996) Preservation of the pelvic circulation during infrarenal aortic surgery. *Cardiovasc Surg*, 4(1):65-70
- Coselli JS, LeMaire SA, Schmittling ZC und Köksoy C (2000) Cerebrospinal Fluid Drainage in Thoracoabdominal Aortic Surgery. *Semin Vasc Surg*, 13(4):308-314
- Crawford ES und DeNatale RW (1986) Thoracoabdominal aortic aneurysm: Observations regarding the natural course of the disease. *J Vasc Surg*, 3(4):578-582

- Dapunt OE, Midulla PS, Sadeghi AM, Mezrow CK, Wolfe D, Gandsas A, Zappulla RA, Bodian CA, Ergin MA and Griep RB (1994) Pathogenesis of spinal cord injury during simulated aneurysm repair in a chronic animal model. *Ann Thorac Surg*, 58():689-697
- de Haan P, Kalkman CJ und Jacobs MJ (1998) Spinal cord monitoring with myogenic motor evoked potentials: early detection of spinal cord ischemia as an integral part of spinal cord protective strategies during thoracoabdominal aneurysm surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 10(1):19-24
- de Haan P, Kalkman CJ, Meylaerts SA, Lips J und Jacobs MJ (1999) Development of spinal cord ischemia after clamping of noncritical segmental arteries in the pig. *Ann Thorac Surg*, 68(4):1278-1284
- Edmunds LH (1997) *Cardiac Surgery in the Adult*. McGraw-Hill Companies-Health Profession Division, New York, 1. Aufl.
- Eide TO, Romundstad P, Stenseth R, Aadahl P und Myhre HO (2006) Spinal fluid dynamics during thoracic- and thoracoabdominal aortic surgery. *Int Angiol*, 25(1):910-917
- Ergin MA, Galla JD, Lansman SL, Taylor M und Griep RB (1991) Distal Perfusion Methods for Surgery of the Descending Aorta. *Semin Thorac and Cardiovasc Surg*, 3(4):293-299
- Ernst CB und Stanley JC (2001) *Current Therapy in Vascular Surgery*. Mosby Inc., Philadelphia, 4. Aufl.
- Estrera AL, Miller CC III, Huynh TTT, Porat E und Safi HJ (2001) Neurologic Outcome After Thoracic and Thoracoabdominal Aortic Aneurysm Repair. *Ann Thorac Surg*, 72:1225-1231
- Estrera AL, Rubenstein FS, Miller CC III, Huynh TTT, Letsou DG und Safi HJ (2001) Descending Thoracic Aortic Aneurysm: Surgical Approach and Treatment Using the Adjuncts Cerebrospinal Fluid Drainage and Distal Aortic Perfusion. *Ann Thorac Surg*, 72:481-486
- Farooque M, Hillered L, Holtz A und Olsson Y (1997) Effects of moderate hypothermia on extracellular lactic acid and amino acids after severe compression injury of rat spinal cord. *J Neurotrauma*, 14(1):63-69
- Fleck TM, Koinig H, Moidl R, Czerny M, Hamilton C, Schifferer A, Jelen M, Wolner E und Grabenwoger M (2006) Improved outcome in thoracoabdominal aortic aneurysm repair: the role of cerebrospinal fluid drainage. *Neurocrit Care*, 2(1):11-6

- Follis F, Dragan R, Bllisard KS, Hartshorne M, Temes T, Pett SB Jr und Wernly JA (1999) Retrograde perfusion of the spinal cord during aortic crossclamping: Initial observations in the swine model. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 118 (4):597-603
- Fukada J, Morishita K, Hyodoh H, Kawaharada N, Muraki S, Miyajima M und Abe T (2002) Descending or thoracoabdominal aortic aneurysm repair without intercostal vessel reconstruction using contrast magnetic resonance angiography: Report of two cases. *Surg Today*; 32():163-166
- Galla JD, Ergin MA, Lansman SL, McCullough JN, Nguyen KH, Spielvogel D, Klein JJ und Griep RB (1999) Use of Somatosensory Evoked Potentials for Thoracic and Thoracoabdominal Aortic Resections. *Ann Thorac Surg*, 67:1947-1952
- Garlee GP, Davis RF, Kurusz M und Utley JR (2000) *Cardiopulmonary Bypass - Principles and Practice*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA, 2. Aufl
- Gharagozloo R, Neville RF Jr. und Cox JL (1998) Spinal cord protection during surgical procedures on the descending thoracic and thoracoabdominal aorta: A critical overview. *Sem Thorac Cardiovasc Surg*, 10(1):73-86
- Griep RB, Ergin MA, Galla JD, Klein JJ, Spielvogel D und Griep EB (1998) Minimizing spinal cord injury during repair of descending thoracic and thoracoabdominal aneurysms: The Mount Sinai approach. *Sem Thorac Cardiovasc Surg*, 10(1):25-28
- Griep RB, Ergin MA, Galla JD, Lansman S, Kahn N, Quintana C, McCollough J und Bodian C (1996) Looking for the artery of adamkiewicz: A quest to minimize paraplegia after operations for aneurysms of the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 112:1202-1215
- Hagl C, Ergin MA, Galla JD, Lansman SL, McCullough JN, Spielvogel D, Sfeir P, Bodian CA und Griep RB (2001) Neurologic outcome after ascending aorta-aortic arch operations: effect of brain protection technique in high risk patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 121:1107-1121
- Heimer L (1983) *The Human Brain and Spinal Cord*. Springer Verlag, New York, 1. Aufl.
- Hellberg A, Christiansson L, Tulga Ulus A, Bergqvist D, Wiklund L und Karacagil S (2000) A Prolonged Spinal Cord Ischaemia Model in Pigs. Passive Shunting Offers Stable Central Haemodynamics During Aortic Occlusion. *Eur J Vasc and Endovasc Surg*, 19:318-323
- Hellberg A, Tulga Ulus A, Christiansson L, Bergqvist D, Thelin S und Karacagil S (2001) Influence of low proximal aortic pressure on spinal cord oxygenation in experimental thoracic aortic occlusion. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 42(2): 227-231

- Huynh TT, Miller CC 3rd, Estrera AI, Mohamed SG, Hassoun HT, Sheinbaum R, Porat EE und Safi HJ (2005) Correlations of cerebrospinal fluid pressure with hemodynamic parameters during thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Ann Vasc Surg*, 19(5):619-624
- Jacobs MJ, Elenbaas TW, Schurink GWH, Mess WH und Mochtar B (2002) Assessment of spinal cord integrity during thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Ann Thorac Surg*, 74:S1864-S1866
- Jacobs MJ, Mess W, Mochtar B, Nijenhuis RJ, Statius van Eps RG und Schurink GW (2006) The Value of motor evoked potentials in reducing paraplegia during thoracoabdominal aneurysm repair. *J Vasc Surg*, 43 :239-246
- Jacobs MJHM, Meylaerts SA, de Haan P, de Mol BA und Kalkman CJ (1999) Strategies to prevent neurologic deficit based on motor-evoked potentials in type I and II thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg*, 29:48-59
- Juvonen T und Biancari F (2002) Spinal Cord Protection by Retrograde Venous Perfusion during Descending Thoracic and Thoracoabdominal Aortic Surgery: Fact or Fiction? *Scand Cardiovasc J*, 36:4-5
- Juvonen T, Biancari F, Rimpiläinen J, Satta J, Rainio P und Kiviluoma K (2002b) Strategies for Spinal Cord Protection during Descending Thoracic and Thoracoabdominal Aortic Surgery: Up-to-date Experimental and Clinical Results - A review. *Scand Cardiovasc J*, 36:136-160
- Kakinohana M, Nakamura S, Fuchigami T und Sugahara K (2006) Transcranial motor-evoked potentials monitoring can detect spinal cord ischemia more rapidly than spinal cord-evoked potentials monitoring during aortic occlusion in rats. *Eur Spine J*, 16:787-793
- Kanellopoulos GK, Kato H, Wu Y, Dougenis D, Mackey M, Hsu CY und Kouchoukos NT (1997) Neuronal cell death in the ischemic spinal cord: The effect of methylprednisolone. *Ann Thorac Surg*, 64:1279-1285
- Kaplan DK, Atsumi N, D'Ambra MN und Vlahakes GJ (1995) Distal Circulatory Support for Thoracic Aortic Operations: Effects on Intracranial Pressure. *Ann Thorac Surg*, 59:448-452
- Kazama S, Miyoshi Y, Nie M, Imai H, Lin ZB, Kurata A und Machii M (2001) Protection of the Spinal Cord With Pentobarbital and Hypothermia. *Ann Thorac Surg*, 71:1591-1595

- Kieffer E, Fukui S, Chiras J, Koskas F, Bahnini A und Cormier E (2002) Spinal cord arteriography: A safe adjunct before descending thoracic or thoracoabdominal aortic aneurysmectomy. *J Vasc Surg*, 35(2):262-268
- Koshino T, Murakami G, Morishita K, Mawatari T und Abe T (1999) Does the Adamkiewicz artery originate from the large segmental arteries? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 117:898-905
- Kouchoukos NT, Masetti P, Murphy SF (2003) Hypothermic cardiopulmonary bypass and circulatory arrest in the management of extensive thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysms. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 15:333-339
- Kouchoukos NT, Masetti P, Rokkas CK, Murphy SF und Blackstone EH (2001) Safety and efficacy of hypothermic cardiopulmonary bypass and circulatory arrest for operations on the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. *Ann Thorac Surg*, 72(3):699-708
- Kouchoukos NT und Rokkas CK (1999) Hypothermic cardiopulmonary bypass for spinal cord protection: rationale and clinical results. *Ann Thorac Surg*, 67(6):1940-1942
- Laschinger JC, Cunningham JN Jr, Baumann FG, Isom OW und Spencer FC (1987) Monitoring of somatosensory evoked potentials during surgical procedures on the thoracoabdominal aorta - II. Use of somatosensory evoked potentials to assess adequacy of distal aortic bypass and perfusion after thoracic aortic cross-clamping. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 94(2):266-270
- Lazorthes G, Gouaze A, Santini JJ, Lazorthes Y und Burdin P (1971) Arterial vascularization of the spinal cord. Recent studies of the anatomic substitution pathways. *J Neurosurg*, 35:253-262
- Lips J, de Haan P, Bouma GJ, Jacobs MJ und Kalkman CJ (2002) Delayed detection of motor pathway dysfunction after selective reduction of thoracic spinal cord blood flow in pigs. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 123(3):531-538
- Lips J, de Haan P, de Jager SW, Vanicky I, Jacobs MJ und Kalkman CJ (2002b) The Role of Transcranial Motor Evoked Potentials in Predicting Neurologic and Histopathologic Outcome after Experimental Spinal Cord Ischemia. *Anesthesiology*, 97(1):183-191
- Lu J, Ebraheim NA, Biyani A, Brown JA und Yeasting RA (1996) Vulnerability of great medullary artery. *Spine*, 21:1852-1855
- Lyon R, Feiner J und Liebermann JA (2005) Progressive suppression of motor evoked potentials during general anesthesia: the phenomenon of "anesthetic fade". *J Neurosurg Anesthesiol*, 17:13-19

- Maniar HS, Sundt TM III, Prasad SM, Chu CM, Camillo CJ, Moon MR, Rubin BG und Sicard GA (2003) Delayed Paraplegia After Thoracic and Thoracoabdominal Aneurysm Repair: A Continuing Risk. *Ann Thorac Surg*, 75:113-120
- Marini CP, Levison J, Caliendo F, Nathan IM und Cohen JR (1998) Control of proximal hypertension during aortic cross-clamping: its effect on cerebrospinal fluid dynamics and spinal cord perfusion pressure. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 10(1):51-56
- Marsala M, Vanicky I, Galik J, Radonak J, Kunderat I und Marsala J (1993) Panmyelic epidural cooling protects against ischemic spinal cord damage. *J Surg Research*, 55:21-31
- Martelli E, Cho J-S, Mozes G und Gloviczki P (2002) Epidural cooling for the prevention of ischemic injury to the spinal cord during aortic occlusion in a rabbit model: Determination of the optimal temperature. *J Vasc Surg*, 35 (3):547-553
- Maughan RE, Mohan C, Levy R, Cunningham JN Jr, Jacobowitz I und Marini CP (1992) Effects of Exsanguination and Sodium Nitroprusside on Compliance of the Spinal Canal during Aortic Occlusion. *J Surg Res*, 52(6):571-576
- Meylaerts SA, de Haan P, Kalkman CJ, Jaspers J, Vanicky I, Jacobs MJHM (2000a) Prevention of Paraplegia in pigs by selective segmental artery perfusion during aortic cross-clamping. *J Vasc Surg*, 32(1):160-170
- Meylaerts SA, de Haan P, Kalkman CJ, Lips J, de Mol BA und Jacobs MJ (1999) The Influence of Regional Spinal Cord Hypothermia on Transcranial Myogenic Motor-Evoked Potential Monitoring and the Efficacy of Spinal Cord Ischemia Detection. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 118(6):1038-1045
- Meylaerts SA, Jacobs MJ, van Iterson V, de Haan P und Kalkman CJ (1999b) Comparison of Transcranial Motor Evoked Potentials and Somatosensory Evoked Potentials During Thoracoabdominal Aortic Aneurysm Repair. *Ann Surg*, 230(6):742-749
- Meylaerts SA, Kalkman CJ, de Haan P, Porsius M und Jacobs MJHM (2000b) Epidural Versus Subdural Spinal Cord Cooling: Cerebrospinal Fluid Temperature and Pressure Changes. *Ann Thorac Surg*, 70:222-228
- Michenfelder JD und Milde JH (1992) The effect of profound levels of hypothermia (below 14 degrees C) on canine cerebral metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab*, 12:877-880
- Mori A, Ueda T, Hachiya T, Kabei N, Okano H, Yozu R und Sasaki T (2005) An epidural cooling catheter protects the spinal cord against ischemic injury in pigs. *Ann Thorac Surg*, 80:1829-1833

- Morishita K, Murakami G, Fujisawa Y, Kawaharada N, Fukada J, Saito T und Abe T (2003) Anatomical study of blood supply to the spinal cord. *Ann Thorac Surg*, 76(6):1967-1971
- Nagy G, Dzsinič C, Selmeč L, Sepa G, Dzsinič M, Kekesi V und Juhasz-Hagy A (2002) Biochemical alterations in cerebrospinal fluid during thoracoabdominal aortic cross-clamping in dogs. *Ann Vasc Surg*, 16(4):436-441
- Nambu K, Kawahara N, Kobayashi T, Murakami H, Ueda Y und Tomita K (2004) Interruption of the bilateral segmental arteries at several levels: Influence on vertebral blood flow. *Spine*, 29(14):1530-1534
- Naslund TC, Hollier LH, Money SR, Facundus EC und Skenderis BS II (1992) Protecting the Ischemic Spinal Cord During Aortic Clamping. *Ann Surg*, 215(5):409-416
- Nelson JS, Parisi JE, Schocket SS Jr (1993) *Principles and Practice of Neuropathology*. Mosby-Year Book, Inc., St. Louis, 1. Aufl.
- Papakostas JC, Matsagas MI, Toumpoulis IK, Malamou-Mitsi VD, Pappa LS, Gkrepi C, Anagnostopoulos CE und Kappas AM (2006) Evolution of spinal cord injury in a porcine model of prolonged aortic occlusion. *J Surg Res*, 133(2):159-166
- Parke WW, Whalen JL, Bunker PC und Settles HE (1995) Intimal musculature of lower anterior spinal artery. *Spine*, 20:2073-2079
- Parke WW, Whalen JL, Van Demark RE und Kambin P (1994) The infra-aortic arteries of the spine: their variability and clinical significance. *Spine*, 19(1):1-5
- Parrino PE, Kron IL, Ross SD, Shockey KS, Fisher MJ, Gaughen JR Jr., Kallmes DF, Kern JA und Tribble CG (2000) Retrograde venous perfusion with hypothermic saline and adenosine for protection of the ischemic spinal cord. *J Vasc Surg*, 82:171-178
- Parsi RA und Parsi E (2001) *Kardiologie, Angiologie*. Urban Fisher, München, Jena, 1. Aufl.
- Perdrizet GA, Lena CJ, Shapiro DS und Rewinski MJ (2002) Preoperative stress conditioning prevents paralysis after experimental aortic surgery: Increased heat shock protein content is associated with ischemic tolerance of the spinal cord. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 124(1):162-170
- Qayumi KA, Janusz MT, Jamieson EW, Chow VD und Dry GM (1997) Transcranial magnetic stimulation: use of motor evoked potentials in the evaluation of surgically induced spinal cord ischemia. *J Spinal Cord Med*, 20(4):395-401
- Quayumi AK, Janusz MT, Lyster DM und Gillespie KD (1997b) Animal Model for investigation of spinal cord injury caused by aortic cross-clamping. *J Invest Surg*, 10:195-203

- Riede U-N und Schaefer H-E (1993) Allgemeine und spezielle Pathologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 3. Aufl.
- Robertson CS, Foltz R, Grossman RG und Goodman JC (1986) Protection against experimental ischemic spinal cord injury. *J Neurosurg*, 64:633-642
- Rokkas CK, Cronin CS, Nitta T, Helfrich LR Jr, Lobner DC, Choi DW und Kouchoukos NT (1995) Profound systemic hypothermia inhibits the release of neurotransmitter amino acids in spinal cord ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 110(1):27-35
- Rokkas CK und Kouchoukos NT (1998) Profound Hypothermia for Spinal Cord Protection in Operations on the Descending Thoracic and Thoracoabdominal Aorta. *Sem Thorac Cardiovasc Surg*, 10(1):57-60
- Ross SD, Kern JA, Gangemi JJ, St Laurent CR, Shockey KS, Kron IL und Tribble CG (2000) Hypothermic retrograde venous perfusion with adenosine cools the spinal cord and reduces the risk of paraplegia after thoracic aortic clamping. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 119(3):588-595
- Ross SD, Kron IL, Parrino PE, Shockey KS, Kern JA und Tribble CG (1999) Preservation of intercostal arteries during thoracoabdominal aortic aneurysm surgery: A retrospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 118(1):17-25
- Ryan T, Mannion D, O'Brien W, Grace P, Bouchier-Hayes D und Cunningham, AJ (1993) Spinal Cord Perfusion Pressure in Dogs after Control of Proximal Aortic Hypertension during Thoracic Aortic Cross-clamping with Esmolol or Sodium Nitroprusside. *Anesthesiology*, 78(2):317-325
- Safi HJ, Estrera AL, Miller CC III, Huynh TT, Porat EE, Azizzadeh A, Meada R und Doodrick JS (2005) Evolution of risk for neurologic deficit after descending and thoracoabdominal aortic repair. *Ann Thorac Surg*, 80(6):2173-2179
- Safi HJ, Miller CC III, Subramaniam MH, Campbell MP, Iliopoulos DC, O'Donnell JJ, Reardon MJ, Letsou GV und Espada R (1998) Thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm repair using cardiopulmonary bypass, profound hypothermie, and circulatory arrest via left side of the chest incision. *J Vasc Surg*, 28(4):591-598
- Schepens M, Dossche K, Morshuis W, Heijmen R, van Dongen E, Ter Beek H, Kelder H und Boezeman E (2004) Introduction of adjuncts and their influence on changing results in 402 consecutive thoracoabdominal aortic aneurysm repairs. *Eur J Cardiothorac Surg*, 25(5):701-707

- Schepens MAA, Vermeulen FEE, Morshuis WJ, Dossche KM, Van Dongen EP, Ter Beek HT und Boezeman EH (1999) Impact of Left Heart Bypass on the Results of Thoracoabdominal Aortic Aneurysm Repair. *Ann Thorac Surg*, 67:1963-1967
- Scheufler KM und Zentner J (2002) Total intravenous anesthesia for intraoperative monitoring of the motor pathways: an integral view combining clinical and experimental data. *J Neurosurg*, 96:571-579
- Shibata K, Takamoto S, Kotsuka Y, Miyairi T, Motota T, Ueno K und Sato H (2001) Doppler ultrasonographic identification of the critical segmental artery for spinal cord protection. *Eur J Cardiothorac Surg*, 20:527-532
- Shiia N, Yasuda K, Matsui Y, Sakuma M und Sasaki S (1995) Spinal cord protection during thoracoabdominal aortic aneurysm repair: Results of selective reconstruction of the critical segmental arteries guided by evoked spinal cord potential monitoring. *J Vasc Surg*, 21(6):970-975
- Stauch JT, Spielvogel D, Lauten A, Zhang N, Rinke S, Weisz D, Bodian CA und Griep RB (2005) Optimal temperature for selective cerebral perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 130:74-82
- Strauch JT, Spielvogel D, Lauten A, Zhang N, Shiang H, Weisz D, Bodian CA und Griep RB (2003) Importance of extrasegmental vessels for spinal cord blood supply in a chronic porcine model. *Eur J Cardiothorac Surg*, 24:817-824
- Stromholm T, Aadahl P, Saether OD, Aakhus S und Myhre HO (1996) Effect of sodium nitroprusside on cerebral haemodynamics during cross-clamping of the descending thoracic aorta in pigs. *Eur J Surg*, 162(4):329-334
- Stromholm T, Saether OD, Aadahl P, Nilsen G, Kvaerness J und Myhre HO (1995) Alterations in intracranial volume following cross-clamping of the descending thoracic aorta in pigs – an experimental study using MRI. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 10:36-39
- Sugawara Y, Sueda T, Orihashi K, Okada K, Kochi K und Imai K (2003) Trans-vertebral regional cooling for spinal cord protection during thoracoabdominal aortic surgery: an experimental study. *Hiroshima J Med Sci*, 52:35-51
- Svensson LG, Crawford ES, Patel V, McLean TR, Jones JW und DeBakey ME (1992) Spinal Oxygenation, Blood Supply Localisation, Cooling, and Function With Aortic Clamping. *Ann Thorac Surg*, 54:74-79
- Tabayashi K und Motoyoshi N (2001) Protection From Postischemic Spinal Cord Injury by Perfusion Cooling of the Epidural Space. *Ann Thorac Surg*, 71:1063-1064

- Tabayashi K, Niibori K, Honno H und Mohri H (1993) Protection from postischemic spinal cord injury by perfusion cooling of the epidural space. *Ann Thorac Surg*, 56:494-498
- Tarlov IM und Klinger H (1964) Spinal Cord Compression Studies II – Time Limits for Recovery After Acute Compression in Dogs. *AMA Arch Neuro Psychiatry*, 71(3):271-290
- Tetik Ö, Islamoglu F, Göncü T, Cekirdekci A und Büket S (2002) Reduction of Spinal Cord Injury with Pentobarbital and Hypothermia in a Rabbit Model. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 24:540-544
- Toung TJK, Chang Y, Williams M, Crain BJ, Traystman RJ und Bhardwaj A (2004) Experimental spinal cord ischemia: Model characterization and improved outcome with arterial hypertension, *Crit Care Med*, 32(6):1346-1351
- Ubags LH, Kalkman CJ und Been HD (1998) Influence of isoflurane on myogenic motor evoked potentials to single and multiple transcranial stimuli during nitrous oxide/opioid anesthesia. *Neurosurgery*, 1998 43(1):90-94
- Uceda P, Basu S, Robertazzi RR, Bottali MA, Edwards J, Jacobowitz JJ, Acinapura AJ und Cunningham JN (1994) Effect of cerebrospinal fluid drainage and/or partial exsanguination on tolerance to prolonged aortic cross-clamping. *J Card Surg*, 9(6):631-637
- Ueda, T, Shimizu H, Mori A, Kashima I, Moro K und Kawada S (2000) Selective Perfusion of segmental arteries in patients undergoing thoracoabdominal aortic surgery. *Ann Thorac Surg*, 70(1):38-43
- Uezo T, Koja K, Kuniyoshi Y, Miyagi K, Shimoji M, Arakaki K, Yamashiro S, Mabuni K und Senaha S (2003) Blood distribution to the anterior spinal artery from each segment of intercostal and lumbar arteries. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 44:637-645
- van Dongen EP, Schepens MA, Morshuis WJ, ter Beek HAT, Aarts LP, de Boer A und Boezeman EH (2001) Thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm repair: Use of evoked potentials monitoring in 118 patients. *J Vasc Surg*, 34(6) :1035-1040
- Wada T, Yao H, Miyamoto T, Mukai S und Yamamura M (2001) Prevention and Detection of Spinal Cord Injury During Thoracic and Thoracoabdominal Aortic Repairs. *Ann Thorac Surg*, 72:80-85
- Wadoux F (1992) New surgical techniques for the preservation of paraplegia during aortic surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*, 40(1):26-32

- Weigang E, Hartert M, von Samson P, Sircar R, Pitzer K, Genstorfer J, Zentner J und Beyersdorf F (2005) Thoracoabdominal aortic aneurysm repair: interplay of spinal cord protecting modalities. *Eur J Endovasc Surg*, 30:624-631
- Winnerkvist A, Bartoli S, Iliopoulos DC, Hess KR, Miller CC und Safi HJ (2002) Spinal Cord Protection during Aortic Cross Clamping: Retrograde Venous Spinal Cord Perfusion, Distal Aortic Perfusion, and Cerebrospinal Fluid Drainage. *Scand Cardiovasc J*, 36:6-10
- Wisselink W, Becker MO, Nguyen JH, Money SR und Hollier LH (1994) Protecting the ischemic spinal cord during aortic clamping: The influence of selective hypothermia and spinal cord perfusion pressure. *J Vasc Surg*, 19 (5):788-796
- Woloszyn TT, Marini CP, Coons MS, Nathan IM, Jacobowitz IJ und Cunningham JN Jr (1992) A Multimodality Approach Lengthens Warm Ischemic Time during Aortic Cross-Clamping. *J Surg Res*, 52 (1):15-21
- Yamauchi T, Takano H, Miyamoto Y, Sawa Y, Matsumiya G und Matsuda H (2004) Subdural hematoma induced by cerebrospinal fluid drainage: potentially catastrophic complication of spinal cord protection after thoracoabdominal aneurysm repair. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*, 52(10):466-468
- Youngberg JA, Lake CL, Roizen MF und Wilson RS (2000) Cardiac, Vascular and Thoracic Anesthesia. Churchill Livingstone, Philadelphia, 1. Aufl.
- Zhou HH und Zhu C (2000) Comparison of isoflurane effects on motor evoked potential and F wave. *Anesthesiology*, 93(1):32-38

9 Anhang

9.1 Intraoperative Datenerfassung

Gruppe											<i>Pgw</i>	<i>P0</i>	<i>P1</i>	<i>P2</i>	<i>P3</i>
NT	Nummer Schwein	Klemm-zeit (min)	MEP	Be- ginn	voll- ständig	<i>Tarlov</i> <i>Score</i>	präOP	poT1	poT3	MAD	Grund- wert	Klemme	Offen 1h	Offen 2h	Offen 3h
	2514	20		41.8	92.4		4	2	4		86	132	67	63	67
	2547	20		30.8	80		4	3	4		61	112	44	46	49
	2859	20		58.9	108.2		4	3	4		83	103	56	67	65
	2856	25		66	103.1		4	0	1		72	126	62	72	70
	2860	25		*	*		4	1	4		67	105	55	59	64
	2857	25		*	*		4	1	1		88	110	46	47	53
	2861	30		*	*		4	0	0		70	128	66	58	60
	2930	30		*	*		4	0	0		90	100	39	45	48
	2932	30		*	*		4	0	0		65	97	46	51	57
HT															
	3164	20		32.5	62.9		4	4	4		62	132	67	65	68
	3165	20		25	50.5		4	4	4		88	109	55	59	56
	3162	20		40.1	74.2		4	4	4		77	105	45	48	52
	3384	25		38.1	96.1		4	4	4		64	116	64	65	70
	3389	25		32.6	91.1		4	4	4		81	101	48	53	59
	3390	25		44.8	107.2		4	4	4		86	122	49	47	53
	3386	30		35.4	131.7		4	4	4		63	138	37	43	48
	3387	30		32.8	145.4		4	4	4		79	116	57	55	69
	3400	30		59.8	117.9		4	4	4		79	104	63	63	66
	3425	40		53.2	138.4		4	4	4		67	140	59	65	63
	3429	40		43.7	109.4		4	4	4		70	107	45	46	56
	3502	40		38.1	119.8		4	4	4		92	113	39	47	46
	3503	50		50.3	126.6		4	4	4		75	99	56	58	66
	3504	50		64.6	140.1		4	3	4		93	116	43	46	53
	3509	50		46.9	130.8		4	4	4		70	134	60	67	72
	3678	60		66.5	127.9		4	3	2		71	97	64	64	62
	3679	60		77.4	144.8		4	4	0		65	102	45	51	55
	3692	60		70.1	141.6		4	4	0		91	129	76	70	75
	3680	70		*	*		4	0	0		68	119	47	53	52
	3689	70		*	*		4	0	0		89	140	74	66	70
	3694	70		*	*		4	0	0		84	107	67	73	64

Experiment 1: motorisch evozierte Potentiale (MEP), Beginn der Rückkehr in min, vollständige Rückkehr in min, *Tarlov-Score* präoperativ (präOP), am ersten postoperativen Tag (poT1) und am dritten postoperativen Tag (poT3), mittlerer arterieller Druck in mmHg (MAD)

Gruppe							<i>Pgw</i>	<i>P0</i>	<i>P1</i>	<i>P2</i>	<i>P3</i>
NT	Nummer Schwein	Klemm- zeit (min)	Alter	Gewicht	Volumen	ICP	Grund- wert	Klem- me	Offen 1h	Offen 2h	Offen 3h
	2514	20	11,7	19,5	400		6	5	5	6	5
	2547	20	11,2	19,7	360		6	7	5	7	5
	2859	20	10,4	21,3	280		8	3	4	6	6
	2856	25	11,3	19,4	300		6	3	3	2	4
	2860	25	11,5	18,7	340		4	7	7	5	6
	2857	25	10,6	18,6	350		5	5	6	5	5
	2861	30	11,6	20,8	320		8	4	5	4	6
	2930	30	11,4	19,5	350		4	3	3	2	3
	2932	30	10,6	18,9	350		7	5	8	8	6
HT											
	3164	20	10,7	18,6	390		6	7	7	8	6
	3165	20	11,6	19,2	350		4	3	5	7	5
	3162	20	10,6	18,4	350		5	5	3	3	2
	3384	25	11,8	19,7	340		3	5	4	6	4
	3389	25	11,5	20,0	360		3	7	6	8	5
	3390	25	10,8	19,4	370		5	3	3	3	3
	3386	30	11,4	20,6	370		8	2	5	7	7
	3387	30	12,0	21,1	350		5	6	4	3	2
	3400	30	10,4	18,7	400		4	4	3	5	3
	3425	40	10,2	17,6	310		4	3	2	5	6
	3429	40	10,8	18,3	330		4	4	5	8	6
	3502	40	11,6	20,3	330		5	2	3	4	3
	3503	50	9,9	17,5	350		7	5	6	6	6
	3504	50	10,0	19,8	360		2	3	4	2	1
	3509	50	11,3	19,3	390		3	4	3	6	4
	3678	60	11,0	18,8	340		6	4	8	8	9
	3679	60	11,7	20,4	320		4	5	6	7	4
	3692	60	11,5	21,5	310		5	3	2	2	2
	3680	70	10,2	19,2	290		4	2	3	6	7
	3689	70	10,8	18,6	310		5	4	1	6	8
	3694	70	10,0	19,1	300		4	3	6	7	4

Experiment 1: Alter in Monaten, Gewicht in kg, entnommenes Blutvolumen in ml (Volumen), intrakranieller Druck in mmHg (ICP)

Gruppe				<i>Pgw</i>	<i>P0</i>	<i>P1</i>	<i>P2</i>	<i>P3</i>		<i>Pgw</i>	<i>P0</i>	<i>P1</i>	<i>P2</i>	<i>P3</i>
NT	Nummer Schwein	Klemm- zeit (min)	pH	Grund- wert	Klemme	Offen 1h	Offen 2h	Offen 3h	Hb	Grund- wert	Klemme	Offen 1h	Offen 2h	Offen 3h
	2514	20		7.54	7.41	7.41	7.40	7.42		10.5	7.1	8.5	10.6	11.0
	2547	20		7.52	7.40	7.37	7.41	7.42		10.2	6.7	8.7	10.3	10.5
	2859	20		7.55	7.45	7.41	7.44	7.48		10.5	6.6	8.9	11.0	10.6
	2856	25		7.55	7.45	7.40	7.46	7.50		10.5	7.1	8.5	10.4	10.3
	2860	25		7.53	7.43	7.38	7.41	7.45		10.4	6.3	8.9	10.3	10.5
	2857	25		7.49	7.41	7.37	7.44	7.49		10.7	6.4	8.6	10.1	10.3
	2861	30		7.44	7.40	7.37	7.42	7.44		10.3	6.5	8.1	10.1	10.3
	2930	30		7.41	7.50	7.38	7.44	7.45		10.6	6.3	8.1	9.5	10.6
	2932	30		7.55	7.45	7.42	7.45	7.48		11.0	6.2	8.3	9.9	10.6
HT														
	3164	20		7.52	7.42	7.39	7.39	7.43		10.5	6.8	8.6	10.5	10.8
	3165	20		7.54	7.44	7.36	7.41	7.43		10.6	6.7	8.2	10.9	11.0
	3162	20		7.53	7.45	7.39	7.42	7.37		10.3	6.9	8.1	11.0	11.1
	3384	25		7.48	7.42	7.40	7.43	7.43		11.0	6.4	8.5	10.1	10.3
	3389	25		7.54	7.42	7.36	7.42	7.43		10.7	6.6	8.6	10.2	10.4
	3390	25		7.55	7.50	7.41	7.40	7.37		10.8	6.1	8.1	10.6	10.5
	3386	30		7.55	7.44	7.39	7.42	7.43		10.8	6.3	8.0	10.0	10.0
	3387	30		7.53	7.41	7.40	7.40	7.41		10.6	6.1	8.1	9.8	10.0
	3400	30		7.51	7.42	7.38	7.42	7.48		10.7	6.1	8.3	9.6	10.1
	3425	40		7.55	7.41	7.38	7.44	7.43		11.0	6.1	7.9	10.1	9.9
	3429	40		7.51	7.42	7.39	7.43	7.43		10.7	6.4	8.0	9.9	9.6
	3502	40		7.52	7.44	7.35	7.38	7.37		10.5	6.3	8.3	9.5	9.6
	3503	50		7.53	7.38	7.33	7.41	7.45		10.5	6.6	8.0	9.5	9.8
	3504	50		7.51	7.39	7.37	7.38	7.35		10.3	5.9	8.0	9.1	9.3
	3509	50		7.51	7.40	7.38	7.38	7.38		10.2	5.9	9.0	9.2	9.2
	3678	60		7.45	7.40	7.37	7.39	7.44		10.1	6.2	8.7	9.6	9.6
	3679	60		7.47	7.38	7.34	7.36	7.37		10.2	6.1	8.9	9.1	9.4
	3692	60		7.46	7.36	7.33	7.34	7.39		10.3	6.6	8.3	9.2	9.5
	3680	70		7.46	7.36	7.38	7.37	7.37		10.1	6.7	9.0	9.0	8.6
	3689	70		7.47	7.34	7.33	7.33	7.35		10.3	5.6	8.9	8.7	9.1
	3694	70		7.44	7.30	7.31	7.32	7.33		10.4	5.6	8.7	8.9	9.0

Experiment 1: pH-Wert (pH), Hämoglobin in g/dl (Hb)

Gruppe				<i>Pgw</i>	<i>P0</i>	<i>P1</i>	<i>P2</i>	<i>P3</i>		<i>Pgw</i>	<i>P0</i>	<i>P1</i>	<i>P2</i>	<i>P3</i>
NT	Nummer Schwein	Klemm- zeit (min)	Lak	Grund -wert	Klemme	Offen 1h	Offen 2h	Offen 3h	pCO ₂	Grund -wert	Klemme	Offen 1h	Offen 2h	Offen 3h
	2514	20		0.51	10.01	11.81	10.51	11.34		42.5	47.2	46.2	47.9	52.0
	2547	20		0.69	5.21	6.92	9.26	9.08		47.4	59.1	48.4	50.4	58.7
	2859	20		0.88	15.12	13.61	13.92	14.32		42.1	48.1	47.2	50.6	52.3
	2856	25		0.48	9.34	10.17	11.33	10.28		42.2	48.1	45.0	56.1	54.2
	2860	25		0.49	10.01	10.79	13.49	12.41		46.8	50.1	51.1	52.2	49.9
	2857	25		0.81	11.16	12.49	15.47	14.13		42.1	49.6	50.1	49.7	48.6
	2861	30		0.61	11.02	15.25	18.77	19.15		44.5	50.4	50.1	48.5	50.1
	2930	30		0.71	13.13	14.54	17.38	15.10		43.3	51.5	49.7	47.8	49.2
	2932	30		0.51	10.21	9.16	9.88	9.43		42.3	53.2	51.6	50.8	50.6
HT														
	3164	20		0.72	3.89	5.24	4.12	3.11		46.5	46.5	45.6	44.7	48.5
	3165	20		0.51	2.53	7.32	4.05	2.42		46.6	47.0	47.3	43.9	50.1
	3162	20		0.79	4.95	6.71	7.16	3.31		44.3	46.7	45.0	46.8	48.1
	3384	25		0.76	2.12	5.46	5.17	3.29		42.2	48.1	45.0	46.9	44.2
	3389	25		0.56	6.97	8.11	7.18	3.48		42.5	47.1	46.2	47.8	52.0
	3390	25		0.68	5.68	6.72	6.91	4.47		42.1	48.1	50.7	50.6	48.3
	3386	30		0.42	5.76	8.21	8.03	2.79		40.1	46.4	48.5	47.9	49.5
	3387	30		0.89	7.53	11.12	11.62	5.16		42.5	47.5	46.2	47.0	44.6
	3400	30		0.52	5.42	7.91	7.63	4.03		41.5	47.5	47.8	48.2	42.3
	3425	40		0.78	8.67	9.66	10.26	8.88		42.1	48.1	47.2	40.6	42.3
	3429	40		0.96	6.78	8.99	7.89	6.45		43.1	50.1	48.9	48.8	48.4
	3502	40		1.23	7.25	9.57	9.45	7.76		41.5	48.9	49.7	47.8	42.3
	3503	50		0.92	12.42	12.72	12.56	11.80		41.5	57.6	47.8	48.2	52.6
	3504	50		1.42	13.49	13.93	13.33	13.85		43.1	51.0	49.6	49.5	48.3
	3509	50		1.02	12.71	13.11	12.66	12.97		41.5	49.7	49.5	48.3	49.9
	3678	60		1.44	9.56	8.71	8.01	8.67		44.5	54.1	50.2	49.7	47.8
	3679	60		1.19	10.23	11.67	11.04	10.44		43.3	53.1	51.9	48.7	47.3
	3692	60		0.93	10.90	9.08	8.56	9.67		42.3	50.6	50.2	47.9	50.2
	3680	70		0.96	11.11	9.64	7.02	8.53		40.1	54.1	54.6	50.6	50.1
	3689	70		1.12	12.31	12.12	10.89	10.30		43.1	53.1	53.1	50.6	51.5
	3694	70		1.45	14.66	15.02	14.59	14.11		41.5	54.4	54.7	49.9	50.5

Experiment 1: arterieller Laktatwert in mmol/l (Lak), Kohlendioxidpartialdruck in mmHg (pCO₂)

Gruppe				<i>P_{gw}</i>	<i>P₀</i>	<i>P₁</i>	<i>P₂</i>	<i>P₃</i>		<i>P_{gw}</i>	<i>P₀</i>	<i>P₁</i>	<i>P₂</i>	<i>P₃</i>
NT	Nummer Schwein	Klemm- zeit (min)	pO ₂	Grund- wert	Klemme	Offen 1h	Offen 2h	Offen 3h	O ₂ sat	Grund- wert	Klemme	Offen 1h	Offen 2h	Offen 3h
	2514	20		365	229	270	263	340		99,8	99,5	99,5	99,6	99,8
	2547	20		322	335	295	306	238		99,9	99,7	99,7	99,7	99,8
	2859	20		390	344	232	274	315		99,8	99,6	99,7	99,7	99,9
	2856	25		398	314	298	276	298		99,9	99,6	99,7	99,7	99,8
	2860	25		326	319	238	296	306		99,7	99,4	99,6	99,7	99,8
	2857	25		390	344	232	274	315		99,8	99,2	99,7	99,7	99,8
	2861	30		345	312	278	279	318		99,9	99,1	99,6	99,7	99,8
	2930	30		322	335	295	306	238		99,8	99,2	99,5	99,7	99,8
	2932	30		365	229	270	263	340		99,7	98,7	99,7	99,8	99,9
HT														
	3164	20		360	280	233	344	341		99,8	99,7	99,7	99,8	99,8
	3165	20		322	335	295	306	238		99,9	99,6	99,7	99,6	99,8
	3162	20		371	308	302	341	307		99,9	99,6	99,7	99,7	99,8
	3384	25		365	229	270	263	340		99,7	99,6	99,6	99,7	99,8
	3389	25		390	344	232	274	315		99,8	99,5	99,5	99,6	99,8
	3390	25		365	229	270	263	340		99,8	99,4	99,5	99,8	99,9
	3386	30		345	279	269	341	316		99,8	99,5	99,5	99,6	99,8
	3387	30		370	222	218	280	317		99,8	99,4	99,6	99,7	99,9
	3400	30		365	229	270	263	340		99,8	99,4	99,6	99,8	99,9
	3425	40		365	229	270	263	340		99,8	98,9	99,1	99,6	99,7
	3429	40		365	229	270	263	340		99,9	99,4	99,4	99,7	99,7
	3502	40		312	232	223	278	321		99,8	99,3	99,6	99,6	99,8
	3503	50		365	229	270	263	340		99,8	99,5	99,5	99,6	99,8
	3504	50		345	238	206	220	428		99,8	99,3	99,4	99,7	99,8
	3509	50		390	344	232	274	315		99,9	99,1	99,1	99,3	99,4
	3678	60		342	308	206	220	428		99,8	99,1	99,5	99,6	99,8
	3679	60		390	344	232	274	315		99,9	98,6	99,1	99,2	99,7
	3692	60		348	298	234	341	342		99,8	98,7	98,9	99,1	99,1
	3680	70		317	206	218	278	293		99,8	98,6	99	99,1	99,7
	3689	70		345	200	226	245	298		99,9	98,5	99	99,3	99,4
	3694	70		319	212	206	220	324		99,9	98,1	99,1	99,4	99,4

Experiment 1: pH-Wert (pH), Hämoglobin in g/dl (Hb)

		Tarlov Score				MEP												
Gruppe	Nummer	präOP	poT1	poT2	poT3	MEP-Rückkehr in min	GW	L5/4 15`	L3/2 30`	Klemme 30``	Klemme 3`	Klemme 20`	Offen 10`	Offen 30`	Offen 60`	Offen 120`	Offen 160`	Offen 200`
A	2979	4	0	0	0	160	100	57	62	0	0	0	0	0	0	0	5	0
A	2933	4	0	0	0	°	100	82	70	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A	3125	4	0	0	0	50	100	86	35	0	0	0	0	0	12	28	52	100
A	3127	4	0	0	0	70	100	100	90	25	0	0	0	0	0	75	100	100
A	3168	4	3	4	0	165	100	86	52	0	0	0	0	0	0	0	0	24
A	3169	4	3	4	4	25	100	-	-	26	0	0	0	0	0	15	85	100
B	2976	4	2	4	4	95	100	-	-	73	0	0	0	0	12	20	70	100
B	2977	4	3	4	4	60	100	-	-	0	0	0	0	0	15	20	100	100
B	3088	4	4	4	4	50	100	-	-	0	0	0	0	0	0	9	100	100
B	3090	4	4	4	4	110	100	-	-	18	0	0	0	0	0	29	100	100
B	3119	4	2	3	3	80	100	-	-	78	0	0	0	0	0	22	0	0
B	3126	4	0	0	0	70	100	-	-	26	0	0	0	0	0	15	85	100
C	2978	4	4	4	4	*	100	-	-	100	100	91	91	100	100	100	100	100
C	3089	4	4	4	4	*	100	-	-	55	60	40	61	44	48	100	100	100
C	3091	4	3	4	4	*	100	-	-	100	100	100	100	100	100	100	100	100
C	3167	4	4	4	4	*	100	-	-	66	52	100	90	100	100	100	100	100
						MAD												
A	2979						60	90	55	86	124	117	97	56	74	79	66	62
A	2933						62	64	59	73	131	131	66	68	62	55	51	70
A	3125						68	69	55	79	107	125	55	69	53	62	58	49
A	3127						75	88	62	81	110	119	68	60	61	72	70	54
A	3168						56	64	79	79	98	110	86	67	66	74	68	66
A	3169						72	71	76	96	112	104	73	79	78	62	66	53
B	2976						74	-	-	91	110	124	79	60	57	61	72	67
B	2977						64	-	-	69	95	116	64	55	60	60	61	58
B	3088						47	-	-	82	104	106	65	70	55	49	58	60
B	3090						71	-	-	78	113	130	89	78	83	75	73	77
B	3119						76	-	-	74	120	111	62	54	50	58	64	63
B	3126						54	-	-	85	120	127	73	61	72	66	50	45
C	2978						67	-	-	93	90	91	103	107	93	64	59	62
C	3089						52	-	-	76	76	60	79	74	79	77	68	53
C	3091						47	-	-	68	72	101	75	79	73	53	52	49
C	3167						72	-	-	80	87	92	92	84	68	58	54	68

Experiment2: *Tarlov-Score*, motorisch evozierte Potentiale (MEP) in Prozent sowie Rückkehr der Potentiale in Minuten, mittlerer arterieller Druck (MAD) in mmHg, [-] in dieser Gruppe keine Messung vorgenommen, *kein Verschwinden der Potentiale. °keine Rückkehr der Potentiale

Gruppe	Nummer Schwein			Alter		Gewicht		Vol.						
A	2979			10,7		20,6		350						
A	2933			11,2		20,1		340						
A	3125			11,8		19,2		410						
A	3127			12,4		20,3		290						
A	3168			11,6		18,9		380						
A	3169			11,8		20,8		380						
B	2976			11,5		19,3		320						
B	2977			11,9		20,3		310						
B	3088			11,4		20,0		380						
B	3090			12,5		19,1		370						
B	3119			12,0		20,2		310						
B	3126			11,8		18,9		400						
C	2978			10,8		18,5		0						
C	3089			11,7		20,4		0						
C	3091			11,0		20,6		0						
C	3167			12,3		19,9		0						
		O ₂ sat	I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
			GW	L5/4 15`	L3/2 30`	Klemme 30``	Klemme 3`	Klemme 20`	Offen 10`	Offen 30`	Offen 60`	Offen 120`	Offen 160`	Offen 200`
A	2979		99.8	99.9	99.8	99.6	99.8	99.8	99.8	99.9	99.8	99.7	99.9	99.6
A	2933		99.7	99.7	99.9	99.8	99.8	99.7	99.8	99.8	99.8	99.8	99.7	99.8
A	3125		99.7	99.8	99.8	99.7	99.7	99.8	99.7	99.7	99.6	99.7	99.6	99.8
A	3127		99.8	99.7	99.7	99.8	99.8	99.8	99.8	99.7	99.7	99.8	99.8	99.7
A	3168		99.8	99.9	99.8	99.7	99.9	99.7	99.8	99.7	99.8	99.7	99.7	99.7
A	3169		99.7	99.7	99.6	99.7	99.7	99.6	99.6	99.8	99.8	99.8	99.8	99.8
B	2976		99.8	-	-	99.8	99.8	99.7	99.8	99.8	99.8	99.8	99.8	99.8
B	2977		99.7	-	-	99.7	99.7	99.6	99.8	99.6	99.8	99.8	99.8	99.8
B	3088		99.7	-	-	99.7	99.8	99.8	99.8	99.7	99.7	99.7	99.7	99.7
B	3090		99.9	-	-	99.9	99.8	99.9	99.8	99.9	99.8	99.8	99.7	99.7
B	3119		99.8	-	-	99.6	99.9	99.8	99.7	99.7	99.7	99.7	99.6	99.9
B	3126		99.7	-	-	99.8	99.7	99.8	99.8	99.8	99.8	99.8	99.9	99.8
C	2978		99.7	-	-	99.7	99.9	99.8	99.8	99.7	99.9	99.8	99.8	99.8
C	3089		99.9	-	-	99.8	99.7	99.8	99.8	99.7	99.6	99.6	99.8	99.6
C	3091		99.8	-	-	99.8	99.8	99.8	99.6	99.8	99.8	99.9	99.8	99.8
C	3167		99.7	-	-	99.8	99.6	99.7	99.8	99.9	99.7	99.8	99.7	99.8

Experiment2: Alter in Monaten, Gewicht in kg und entnommenes Blutvolumen in ml (Volumen), Sauerstoffsättigung in % (O₂sat),
 [-]= in dieser Gruppe keine Messung vorgenommen

		pH	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Gruppe	Nummer Schwein		GW	L5/4 15'	L3/2 30'	Klemme 30''	Klemme 3'	Klemme 20'	Offen 10'	Offen 30'	Offen 60'	Offen 120'	Offen 160'	Offen 200'
A	2979		7.51	7.46	7.46	7.46	7.42	7.40	7.38	7.44	7.43	7.42	7.49	7.47
A	2933		7.47	7.44	7.43	7.43	7.45	7.36	7.36	7.33	7.41	7.40	7.42	7.43
A	3125		7.46	7.46	7.44	7.44	7.38	7.45	7.42	7.40	7.40	7.43	7.51	7.50
A	3127		7.44	7.43	7.43	7.45	7.4	7.44	7.39	7.41	7.48	7.53	7.43	7.45
A	3168		7.43	7.44	7.41	7.41	7.43	7.39	7.41	7.49	7.48	7.48	7.48	7.46
A	3169		7.40	7.37	7.40	7.39	7.45	7.44	7.42	7.42	7.43	7.46	7.44	7.45
B	2976		7.35	-	-	7.38	7.36	7.35	7.37	7.40	7.44	7.49	7.51	7.48
B	2977		7.35	-	-	7.4	7.42	7.40	7.39	7.46	7.42	7.39	7.46	7.47
B	3088		7.51	-	-	7.5	7.47	7.43	7.44	7.44	7.48	7.46	7.38	7.35
B	3090		7.53	-	-	7.48	7.48	7.50	7.45	7.46	7.39	7.43	7.40	7.44
B	3119		7.42	-	-	7.39	7.38	7.42	7.37	7.30	7.38	7.41	7.46	7.48
B	3126		7.52	-	-	7.48	7.45	7.42	7.39	7.44	7.47	7.47	7.46	7.45
C	2978		7.42	-	-	7.42	7.43	7.46	7.50	7.50	7.48	7.48	7.44	7.48
C	3089		7.51	-	-	7.52	7.46	7.46	7.44	7.42	7.43	7.40	7.50	7.51
C	3091		7.40	-	-	7.44	7.45	7.44	7.43	7.44	7.45	7.45	7.43	7.44
C	3167		7.45	-	-	7.39	7.4	7.38	7.38	7.41	7.44	7.47	7.45	7.42
		Hb												
A	2979		9.4	9.2	9.2	9.2	9.1	9.0	9.2	9.2	9.4	9.2	9.4	9.3
A	2933		8.9	8.6	8.5	8.6	8.5	8.1	8.4	8.8	8.9	9.1	9.1	9.0
A	3125		9.6	9.4	9.2	8.9	8.7	8.5	8.7	9.1	9.3	9.4	9.4	9.5
A	3127		9.8	9.7	9.4	9.3	9.0	8.6	8.9	8.8	8.8	9.6	9.7	9.7
A	3168		10.6	10.6	10.4	10.1	9.8	9.8	10.6	10.8	10.6	10.3	10.6	10.7
A	3169		9.5	9.3	9.3	9.2	8.8	8.7	9.3	9.5	9.7	9.4	9.0	9.4
B	2976		9.8	-	-	9.6	9.3	8.9	9.0	9.5	9.7	9.8	9.7	9.9
B	2977		10.7	-	-	10.7	10.6	10.5	10.3	10.5	10.7	10.4	10.3	10.4
B	3088		10.0	-	-	9.9	9.6	9.5	9.8	9.8	9.8	9.8	9.9	9.9
B	3090		9.6	-	-	9.2	8.9	8.8	9.2	9.3	9.4	9.6	9.6	9.5
B	3119		8.4	-	-	8.3	8	7.9	8.3	8.3	8.4	8.5	8.5	8.4
B	3126		9.6	-	-	9.4	9.3	8.7	9.0	9.4	9.4	9.4	9.5	9.7
C	2978		9.6	-	-	9.5	9.4	9.2	9.3	9.4	9.6	9.6	9.6	9.6
C	3089		9.0	-	-	8.8	8.8	8.8	8.7	8.9	8.9	8.8	8.9	8.8
C	3091		9.5	-	-	9.4	9.3	9.2	9.4	9.5	9.6	9.5	9.7	9.9
C	3167		10.6	-	-	10.6	10.4	10.0	10.2	10.2	10.5	10.6	10.5	10.5

Experiment2: pH-Wert (pH), Hämoglobin in g/dl (Hb), [-]= in dieser Gruppe keine Messung vorgenommen

		Hkt	I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Gruppe	Nummer Schwein		GW	L5/4 15`	L3/2 30`	Klemme 30``	Klemme 3`	Klemme 20`	Offen 10`	Offen 30`	Offen 60`	Offen 120`	Offen 160`	Offen 200`
A	2979		30	29	28	27	25	23	25	26	28	27	27	27
A	2933		27	26	26	24	23	22	25	26	27	27	28	27
A	3125		28	28	26	27	26	25	26	27	27	26	26	28
A	3127		29	28	27	25	24	24	25	26	27	26	28	30
A	3168		33	32	30	29	28	25	29	30	30	32	34	33
A	3169		27	26	25	22	23	22	23	25	26	27	27	27
B	2976		27	-	-	26	24	24	24	26	27	26	27	27
B	2977		33	-	-	32	30	27	31	32	32	33	31	32
B	3088		29	-	-	29	28	27	27	28	28	29	29	30
B	3090		29	-	-	27	27	25	26	27	26	27	29	29
B	3119		26	-	-	26	25	22	24	23	23	25	27	26
B	3126		30	-	-	30	28	28	29	30	31	30	30	31
C	2978		27	-	-	26	26	25	26	26	27	27	28	27
C	3089		28	-	-	28	27	26	25	26	26	27	28	29
C	3091		29	-	-	29	28	27	28	29	29	29	30	29
C	3167		32	-	-	31	31	30	31	32	31	32	31	31
		Lak												
A	2979		0.37	0.67	1.03	1.21	1.56	1.89	4.42	6.18	8.95	9.42	9.75	9.56
A	2933		1.15	1.37	1.74	2.36	3.27	4.16	7.60	11.03	12.13	12.67	11.62	11.32
A	3125		1.35	1.47	1.49	1.56	1.72	2.03	6.18	7.43	7.82	6.97	6.43	6.02
A	3127		1.23	2.27	2.84	4.52	5.29	8.84	11.87	10.73	8.08	7.42	7.29	6.87
A	3168		0.67	1.23	1.36	2.07	2.93	3.78	3.82	4.47	6.32	5.86	5.37	5.06
A	3169		1.94	2.04	2.43	2.95	3.85	5.28	5.60	6.63	7.09	6.64	6.57	6.43
B	2976		1.32	-	-	1.76	1.93	2.48	6.55	7.26	6.94	6.32	5.78	5.45
B	2977		1.35	-	-	1.39	1.46	1.57	5.39	10.43	9.65	9.34	7.22	6.39
B	3088		1.62	-	-	1.74	2.47	3.54	4.34	5.23	7.52	7.84	6.33	5.74
B	3090		0.74	-	-	1.12	2.26	3.13	6.38	5.43	4.61	3.85	3.67	3.19
B	3119		1.43	-	-	1.52	1.85	2.80	7.66	7.28	6.72	5.87	5.48	4.68
B	3126		0.93	-	-	2.94	3.95	6.32	5.73	3.49	2.96	2.64	2.45	1.84
C	2978		0.96	-	-	1.06	1.13	1.30	1.27	1.19	0.97	0.89	0.92	0.87
C	3089		0.97	-	-	2.44	3.54	4.50	3.86	3.62	2.73	2.04	1.54	1.20
C	3091		0.99	-	-	1.51	1.73	2.10	4.32	3.76	3.25	2.98	2.04	1.68
C	3167		0.69	-	-	0.69	1.38	3.04	2.69	2.34	1.96	1.67	1.06	0.76

Experiment2: Hämatokrit in % (Hkt), arterieller Laktatwert in mmol/l (Lak), [-]= in dieser Gruppe keine Messung vorgenommen

		pCO ₂	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Gruppe	Nummer Schwein		GW	L5/4 15'	L3/2 30'	Klemme 30''	Klemme 3'	Klemme 20'	Offen 10'	Offen 30'	Offen 60'	Offen 120'	Offen 160'	Offen 200'
A	2979		34.4	35.50	40.6	37.40	35.8	40.5	27.6	35.7	42.5	42.9	47.5	46.4
A	2933		34.0	37.80	34.0	40.10	43.20	46.2	47.0	48.9	41.1	38.3	35.9	43.7
A	3125		44.5	45.20	44.2	43.80	42.10	42.5	38.6	43.6	42.9	50.3	46.9	42.9
A	3127		40.5	42.10	39.9	42.30	48.30	38.9	50.7	45.6	40.2	30.7	36.4	32.8
A	3168		39.4	37.80	36.9	37.60	35.60	37.3	42.5	36.8	49.7	46.7	37.1	38.5
A	3169		40.8	39.40	42.6	39.50	37.9	40.3	46.1	39.5	34.7	35.4	44.2	37.2
B	2976		42.3	-	-	39.6	42.3	40.7	39.8	39.7	44.3	50.4	33.5	43.9
B	2977		34.6	-	-	40.7	43.4	46.8	32.2	31.8	36.8	34.2	33.8	38.5
B	3088		40.1	-	-	42.8	38.4	43.9	37.5	49.1	39.3	41.9	46.3	42.1
B	3090		36.3	-	-	36.6	34.6	33.1	49.2	36.7	45.5	33.7	39.5	36.5
B	3119		42.9	-	-	47.3	43.4	34.5	43.6	48.4	39.8	44.0	47.2	39.6
B	3126		40.1	-	-	35.9	38.5	43.8	45.7	43.7	40.7	39.6	46.1	43.5
C	2978		39.5	-	-	40.5	36.7	39.3	38.1	39.6	40.6	44.6	40.7	46.7
C	3089		36.9	-	-	37.3	38.4	37.4	43.7	44.3	42.8	32.9	36.3	34.2
C	3091		41.1	-	-	38.4	39.4	36.6	40.6	39.6	37.6	42.3	40.7	41.8
C	3167		39.6	-	-	41.7	42.4	43.4	36.5	35.9	36.5	37.4	38.2	34.9
		pO ₂												
A	2979		357	346	275	312	401	333	361	474	419	327	304	348
A	2933		231	287	426	378	347	337	368	364	404	379	342	297
A	3125		293	343	364	329	298	284	306	297	259	342	363	303
A	3127		456	401	321	395	413	406	354	308	319	333	357	389
A	3168		306	327	289	276	245	301	338	303	327	298	288	305
A	3169		287	301	256	284	256	286	262	311	278	302	326	283
B	2976		401	-	-	214	420	323	367	373	325	354	342	367
B	2977		284	-	-	365	371	299	363	345	380	373	393	354
B	3088		285	-	-	323	403	254	315	371	362	287	310	325
B	3090		436	-	-	286	261	476	344	321	350	379	284	341
B	3119		346	-	-	435	347	365	287	270	299	302	362	287
B	3126		267	-	-	302	249	407	397	387	398	363	327	308
C	2978		267	-	-	302	342	374	369	372	378	351	367	374
C	3089		380	-	-	373	364	347	299	328	338	341	274	319
C	3091		401	-	-	296	356	375	346	336	287	299	309	278
C	3167		348	-	-	352	284	245	292	303	336	320	328	306

Experiment2: Kohlendioxidpartialdruck in mmHg (pCO₂), Sauerstoffpartialdruck in mmHg (pO₂), [-]= in dieser Gruppe keine Messung vorgenommen

9.2 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Sindy Rinke
Geboren am	28. März 1980 in Jena
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig
Adresse	07749 Jena, Brändströmstraße 2

Schulausbildung

1991-1999	Leuchtenburg-Gymnasium in Kahla, Abitur 1999 in den Fächern Mathematik, Englisch , Deutsch und Geschichte
1996-1997	Austauschschüler in Odessa, Texas, USA, Zertifikat über amerikanischen High-School-Abschluss
1986-1991	Grund- und Oberschule Karl-Marx in Kahla

Studium

10/1999-12/2006	Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
12/2002-10/2003	Wissenschaftliche Tätigkeit an der <i>Mount Sinai School of Medicine</i> in New York City, New York, USA, Abteilung für Herz- und Thoraxchirurgie, Durchführung der experimentellen Untersuchungen im Rahmen des Promotionsthemas

Ärztliche Tätigkeit

seit 01.01.2007	Assistenzärztin der Klinik für Urologie, Friedrich-Schiller- Universität Jena
-----------------	---

9.3 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich den nachfolgend genannten Personen danken, die maßgeblich bei der Erstellung meiner Arbeit geholfen haben. Die Realisierung wäre ohne sie nicht möglich gewesen.

Vor allem danke ich Herrn PD Dr. med. Justus Strauch für seine engagierte Betreuung und wertvolle Unterstützung, seine Geduld und immerwährenden Rat beim Anfertigen dieser Arbeit. Auch möchte ich mich bei ihm an dieser Stelle ausdrücklich für die Chance bedanken, die vorliegende Arbeit in diesem Rahmen zu erstellen. Letztendlich ist somit der Mut für eine chirurgische Ausbildung gewachsen.

Ganz besonders bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Thorsten Wahlers für seine freundliche Unterstützung sowie für seinen hilfreichen Rat bei der Durchführung und Erstellung der Arbeit.

Desweiteren möchte ich mich herzlich bei Professor Dr. med. Randall B. Griep bedanken.

Auch allen anderen Personen, die zum Erstellen meiner Arbeit beigetragen haben, gebührt mein Dank: Dr. med. Alexander Lauten, Prof. rer. nat. Carol Bodian und Dipl.-Math. Antje Brandstädt für ihre menschliche und fachliche Hilfestellung. Weiterhin danke ich dem Team des Mount Sinai Labors für ihre Hilfe bei der Durchführung des experimentellen Teils dieser Arbeit.

Abschliessend einen ganz lieben Dank an meine Familie und an Jens Mende. Ohne ihre Unterstützung hätte ich den von mir gewählten Weg niemals gehen können.

9.4 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass

- mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist,
- ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönliche Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,
- mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Dr. med. Justus T. Strauch, Prof. Dr. med. Thorsten W. Wahlers und Prof. Dr. med. Randall B. Griepp, sowie Prof. Carol Bodian und Dipl.-Math. Antje Brandstädt,
- die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde,
- Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,
- und ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.